

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

*научный и общественно-политический журнал*

том 92    № 7    2022    Июль

Основан в 1931 г.  
Выходит 12 раз в год  
ISSN: 0869-5873

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Елена 17:50, 28/6/22**

*Журнал издаётся под руководством  
Президиума РАН*

*Главный редактор*  
А.Р. Хохлов

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.В. Адрианов, В.П. Анаников, Ю.Д. Апресян, А.Л. Асеев,  
Л.И. Бородин, В.В. Бражкин, В.А. Васильев, А.И. Григорьев,  
А.А. Гусейнов, Г.А. Заикина (заместитель главного редактора),  
Л.М. Зелёный, Н.И. Иванова,  
А.И. Иванчик (заместитель главного редактора),  
С.В. Кривовичев, А.П. Кулешов, А.Н. Лагарьков, Ю.Ф. Лачуга,  
А.Г. Лисицын-Светланов, А.В. Лопатин, А.М. Молдован,  
В.И. Молодин, В.В. Наумкин, С.А. Недоспасов, А.Д. Некипелов,  
Р.И. Нигматулин, Н.Э. Нифантьев, А.Н. Паршин,  
В.М. Полтерович, С.М. Рогов, Г.Н. Рыкованов,  
Р.Л. Смелянский, О.Н. Соломина, В.А. Тишков, В.А. Ткачук,  
А.А. Тотолян, М.А. Федонкин, Т.Я. Хабриева,  
Е.А. Хазанов, В.И. Цетлин, В.А. Черешнев,  
В.П. Чехонин, И.А. Щербаков, А.В. Юревич

*Заместитель главного редактора*  
Г.А. Заикина

*Заведующая редакцией*  
О.Н. Смола

E-mail: [vestnik@eco-vector.com](mailto:vestnik@eco-vector.com), [vestnik@pleiadesonline.com](mailto:vestnik@pleiadesonline.com)

Москва

ООО «Тематическая редакция»

Оригинал-макет подготовлен ООО «ИКЦ «АКАДЕМКНИГА»

---

© Российская академия наук, 2022  
© Редколлегия журнала  
“Вестник РАН” (составитель), 2022

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-67137 от 16 сентября 2016 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

---

Подписано к печати 28.06.2022 г.	Формат 60 × 88 <sup>1</sup> / <sub>8</sub>	Усл. печ. л. 11.98	Уч.-изд. л. 12.25
Тираж 161 экз.	Зак. 3970	Цена договорная	

---

Учредитель: Российская академия наук

---

Издатель: Российская академия наук, 119991 Москва, Ленинский просп., 14  
Исполнитель по госконтракту № 4У-ЭА-131-21 ООО «Тематическая редакция»,  
125252, г. Москва, ул. Зорге, д. 19, этаж 3, помещ. VI, комн. 44  
Отпечатано в типографии «Book Jet» (ИП Коняхин А.В.),  
390005, г. Рязань, ул. Пушкина, 18, тел. (4912) 466-151

16+

# СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 7, 2022

## НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН 14–15 ДЕКАБРЯ 2021 ГОДА “РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

Вступительное слово президента РАН академика РАН <i>А.М. Сергеева</i>	615
Приветственное слово заместителя председателя Совета Безопасности Российской Федерации <i>Д.А. Медведева</i>	617
Приветствие министра науки и высшего образования Российской Федерации <i>В.Н. Фалькова</i>	618
Приветствие заместителя председателя Совета Федерации и Федерального собрания РФ <i>К.И. Косачёва</i>	620
Приветствие заместителя государственного секретаря Союзного государства России и Белоруссии <i>А.А. Кубрина</i>	621
Приветствие заместителя министра здравоохранения Российской Федерации <i>Т.В. Семёновой</i>	622
Приветствие заместителя министра иностранных дел Российской Федерации <i>С.А. Рябова</i>	624
Приветствие председателя Комитета Государственной думы Федерального собрания Российской Федерации по науке и высшему образованию <i>С.В. Кабышева</i>	625
Доклад руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека <i>А.Ю. Поповой</i>	626
Доклад руководителя Федерального медико-биологического агентства <i>В.И. Скворцовой</i>	629
Доклад президента Российской академии образования <i>О.Ю. Васильевой</i>	633
<i>Г. Г. Онищенко, Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев, С. В. Борисевич</i> Вариант “омикрон” вируса SARS-COV-2 как доминантный агент нового подъёма заболевания в условиях пандемии COVID-19	636
<i>В. Г. Акимкин</i> Эпидемиология и диагностика COVID-19. Мониторинг эволюционных изменений вируса SARS-COV-2	647
<i>Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов, А. М. Лиля</i> Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет	654
<i>С. Н. Авдеев</i> COVID-19: возможности улучшения прогноза	661
<i>А. В. Аверьянов, О. В. Данилевская</i> Диффузные поражения лёгких после перенесённого COVID-19	671
<i>С. С. Петриков, К. А. Попугаев, С. В. Журавель</i> Интенсивная терапия больных COVID-19	678
<i>Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Т. Л. Каронова, П. А. Федотов</i> Пандемия COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Уроки и перспективы	686
<i>О. М. Драпкина, И. С. Явелов</i> Эволюция подходов к медикаментозной профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции	691
<i>Е. В. Крюков, Д. В. Тришкин, В. В. Салухов, Е. В. Ивченко</i> Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфекцией	699

# CONTENTS

Vol. 92, No. 7, 2022

## SCIENTIFIC SESSION OF THE GENERAL MEETING OF RAS MEMBERS DECEMBER 14–15, 2021 “THE ROLE OF SCIENCE IN OVERCOMING PANDEMIC AND POST-CRISIS DEVELOPMENT OF SOCIETY”

Introductory speech by the RAS President academician <i>A.M. Sergeev</i>	615
Welcome address by the Vice-President of the Security Council of the Russian Federation <i>D.A. Medvedev</i>	617
Greeting of the Minister of Science and Higher Education of the Russian Federation <i>V.N. Falkov</i>	618
Greeting of the Deputy Chairman of the Federation Council and the Federal Assembly of the Russian Federation <i>K.I. Kosachev</i>	620
Greeting of the Deputy Secretary of the Union State of Russia and Belarus <i>A.A. Kubrin</i>	621
Greeting of the Deputy Minister of Health of the Russian Federation <i>T.V. Semenova</i>	622
Greeting of the Deputy Minister of Foreign Affairs of the Russian Federation <i>S.A. Ryabkov</i>	624
Greeting of the Chairman of the State Duma Committee for Science and Higher Education <i>S.V. Kabyshev</i>	625
Report of the Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being <i>A.Yu. Popova</i>	626
Report of the Head of the Federal Medical and Biological Agency <i>V.I. Skvortsova</i>	629
Report of the President of the Russian Academy of Education <i>O.Y. Vasilyeva</i>	633
<i>G.G. Onishchenko, T.E. Sizikova, V.N. Lebedev, S.V. Borisevich</i> The “omicron” variant of the SARS-COV-2 virus as the dominant agent of a new rise in the disease in the conditions of the COVID-19 pandemic	636
<i>V.G. Akimkin</i> Epidemiology and diagnosis of COVID-19. Monitoring of evolutionary changes of the SARS-COV-2 virus	647
<i>E.L. Nasonov, M.Yu. Samsonov, A.M. Lila</i> Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity	654
<i>S.N. Avdeev</i> COVID-19: possibilities for improving the forecast	661
<i>A.V. Averyanov, O.V. Danilevskaya</i> Diffuse lung lesions after COVID-19	671
<i>S.S. Petrikov, K.A. Papugaev, S.V. Zhuravel</i> Intensive care of COVID-19 patients	678
<i>E.V. Shlyakhto, A.O. Konradi, T.L. Karonova, P.A. Fedotov</i> COVID-19 pandemic and cardiovascular diseases. Lessons and prospects	686
<i>O.M. Drapkina, I.S. Yavelov</i> Evolution of approaches to drug prevention and treatment of new coronavirus infection	691
<i>E.V. Kryukov, D.V. Trishkin, V.V. Salukhov, E.V. Ivchenko</i> Experience of military medicine in the fight against a new coronavirus infection	699



**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО ПРЕЗИДЕНТА РАН АКАДЕМИКА РАН  
А.М. СЕРГЕЕВА<sup>1</sup>**

DOI: 10.31857/S0869587322070180

Прошедшие почти два года весь мир и наша страна живут в условиях новой реальности, вызванной приходом пандемии коронавируса. Больше 270 млн заболевших во всём мире, более 5 млн умерших от коронавируса, коллапс некоторых даже хорошо организованных систем здравоохранения в ряде ведущих стран мира, сильнейший экономический кризис и осознание того, что только наука является тем инструментом, той основной силой, которая может вывести человечество из пандемии, составляют суть этой новой реальности.

Практически все государства организовали мобилизационный ответ. Эффективность его была разной. Надо прямо сказать, что в нашей стране мобилизационный ответ был организован существенно лучше, чем в других странах. Прежде всего это касается науки. Учреждения и Министерства здравоохранения РФ, и Роспотребнадзора, и ФМБА, и Министерства науки и высшего образования РФ сосредоточились на работах, связанных с противодействием коронавирусной инфекции. Российская академия наук, несмотря на отсутствие административных рычагов управления, внесла существенный вклад в борьбу с пандемией. Множество ключевых результатов по созданию тест-систем, вакцин, лекарств, аппаратных средств, программных продуктов было получено под руководством членов РАН, десятки из которых были отмечены высокими государственными наградами. Мне особенно хотелось бы отметить работу молодых профессоров РАН и в клиниках, и в лабораториях, и в СМИ, и на различных площадках просветительской деятельности.

<sup>1</sup> В настоящем выпуске журнала “Вестник Российской академии наук” публикуются статьи, основанные на докладах, прозвучавших 14 и 15 декабря 2021 г. на Научной сессии Общего собрания Российской академии наук “Роль науки в преодолении пандемии и посткризисном развитии общества”. В этом масштабном мероприятии приняли участие специалисты в области медицины и биологии, других естественных наук, а также социогуманитарного знания.

На сессии было заслушано более 40 докладов. Мы публикуем представленные в редакцию работы. Продолжение в следующем номере.

Очень важной и востребованной оказалась работа наших научных советов как в оказании экспертной помощи, так и в научно-методическом руководстве. В первую очередь я должен отметить работу Совета по наукам о жизни под руководством вице-президента РАН В.П. Чехонина, который организовал большое количество мероприятий, очень резонансных и значимых для страны.

РАН самым активным образом использовала свои связи с зарубежными научно-медицинскими центрами, иностранными членами РАН, ведущими учёными для получения информации, обмена опытом. Наиболее активно велась работа с Национальной академией наук Соединённых Штатов Америки, с Китайской академией наук, с исследовательскими организациями Германии, Швейцарии и других стран.

По мере овладения ситуацией на медицинском фронте перед страной встал вопрос ликвидации экономических потерь, нанесённых пандемией, и возвращения на траекторию экономического роста. И здесь модели, расчёты, рекомендации академических институтов и членов РАН, ведущих специалистов по экономике, социальным наукам, оказались весьма востребованными Правительством РФ для принятия ключевых тактических и стратегических решений.

Наверное, полный перечень уроков, которые мы получили в борьбе с ковидом, подводить ещё рано. Но уже сейчас ясными представляются следующие выводы.

Первое. Необходимо располагать существенным научным заделом в фундаментальных и поисковых исследованиях, чтобы иметь возможность незамедлительно реагировать в условиях мобилизационной ситуации. Трудно представить, как бы мы справились с пандемией, если бы у нас не было готовых платформ для создания вакцин, которые оказались годными для быстрого внедрения. Жизнь показала, что в любой момент можно ожидать прихода нового вируса, потому что вирус — это один из инструментов эволюционного природного механизма, и его значение никогда не утратит своей силы. Роль вирусов надо детально изучать, и фундаментальная

вирусология — одна из важнейших наук нашего времени, ей необходимо уделять гораздо больше внимания, чем это происходит сейчас.

Второе. Необходимо развивать широкое международное сотрудничество с учёными разных стран. Опыт показал, что в пандемийные годы даже те страны, которые не имели собственного инструментария для расшифровки генома коронавируса или получения информации о пространственной структуре патогенных белков, особенностях взаимодействия вируса с клетками и иммунного ответа, за счёт открытого доступа к информации получили возможность эффективно работать против эпидемии, а в некоторых из этих стран даже были созданы свои тест-системы и кандидатные вакцины. Наверное, впервые можно констатировать, что мировой вызов породил мировой отклик на научном поле, что никогда ещё мировая наука не была такой открытой, как в эти два последних года.

Наконец, третье. Сейчас как никогда прежде очевидно, что необходимо иметь возможность для быстрого превращения прикладных научных результатов в продукт, то есть развитую инновационную систему фарминдустрии. Ковидное время оказалось вызовом для фармкомпаний и одно-

временно шансом для быстрого рывка вперёд. Мы видели, с какими проблемами столкнулись наши компании по налаживанию массового выпуска вакцин, полученных в научных центрах, видели ту огромную работу, которую пришлось проводить Правительству России по выстраиванию производственных цепочек внутри страны и лоббированию наших экспортных интересов.

Сегодня мы заслушаем большое число научных докладов ведущих российских учёных, представителей медицины, биологии, химии, физики, математики, экономики, общественных и гуманитарных наук, посвящённых преодолению пандемии и посткризисному развитию общества. Я уверен, что нынешняя Научная сессия РАН станет не только одним из мероприятий Года науки и технологий, который с успехом проходит в нашей стране, не только отчётом о полученных результатах, но и событием, координирующим деятельность учёных, организаторов науки из различных министерств и институтов. Эта сессия, безусловно, будет способствовать выработке решений и предложений по окончательному преодолению последствий пандемии и формированию современной эффективной системы ответа нашего общества на новые глобальные вызовы.

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО ЗАМЕСТИТЕЛЯ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ СОВЕТА  
БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Д.А. МЕДВЕДЕВА**

DOI: 10.31857/S0869587322070118

Уважаемые коллеги!

Научная сессия, на которой сегодня присутствуют ведущие российские и зарубежные учёные, завершает весьма непростой 2021 год. Вам предстоит обсудить одну из главных тем последних лет — роль науки в преодолении пандемии коронавируса и посткризисном развитии общества. Пользуясь этой возможностью, хотел бы высказать особые слова признательности тем, кто всё это время трудился в лабораториях, в исследовательских центрах, клиниках, разрабатывал новые лекарственные препараты и методы лечения, создавал вакцины против коронавируса. В этом серьёзная заслуга наших учёных, в том числе и членов РАН. Вы делали и продолжаете делать всё, чтобы приблизить победу над вирусом.

Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации, которую утвердил президент, определяет ключевые направления нашей общей работы. Среди них и переход к высокотехнологичному здравоохранению, противодействие биогенным угрозам, рациональное применение лекарственных препаратов. Эти задачи сейчас актуальны как никогда, и в соответствии с решениями главы государства новые важные функции были возложены на президиум Со-

вета по науке и образованию при Президенте РФ, в который входят представители органов власти, крупнейших научных центров Академии наук. Я уверен, что совместная с Академией наук работа позволит не только эффективно координировать усилия представителей науки, власти, бизнеса, общественности, но и поможет вывести уровень разработки наших учёных на мировой уровень, сделать их доступными для миллионов людей во всём мире.

Пандемия поставила все государства перед новыми вызовами, изменила общество. И сейчас очень важно понять, как мы будем жить после пандемии коронавируса. А эта эпоха наступит, но даже когда угроза нас минует, будет ощущаться усталость от постоянного напряжения, в котором весь мир находится уже почти два года. Необходимо проанализировать и обобщить накопленный опыт, найти решения целого ряда проблем, связанных с профилактикой опасных инфекций, с массовой вакцинацией, созданием новых лекарственных препаратов.

Желаю участникам Общего собрания РАН интересных и продуктивных дискуссий, которые должны стать основой для открытий и разработок в различных областях.

---

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

---

**ПРИВЕТСТВИЕ МИНИСТРА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В.Н. ФАЛЬКОВА**

DOI: 10.31857/S0869587322070064

Сегодняшняя сессия Общего собрания посвящена очень значимой и важной теме — роли науки в преодолении пандемии и посткризисном развитии общества. В этой связи хочу поделиться с вами некоторыми соображениями.

В 2020 г. мир столкнулся с глобальным кризисом в области здравоохранения, кризисом, который оказал глубокое гуманитарное, экономическое и социальное влияние на весь мир и унёс миллионы жизней. Пандемия заставила мировых лидеров, политиков, учёных и обычных людей задуматься о том, что делает сообщества здоровыми и устойчивыми, какую роль играет наука в современном обществе.

Когда возникает подобный кризис и наука принимает вызов, складывается уникальная возможность продемонстрировать не только ценность подготовки учёных, их роль в современном обществе, важность наличия научных кадров, но и то, какие выгоды приносят десятилетия инвестиций в фундаментальные исследования. Для российской науки кризис, вызванный пандемией, во многом оказался точкой роста и развития. Думаю, что в предстоящие годы мы неоднократно будем обращаться к этому тезису.

Система здравоохранения и образования, сфера научных исследований были вынуждены быстро адаптироваться к новой ситуации, во многих случаях опираясь на цифровую трансформацию, на уже имеющиеся заделы, которые накапливались десятилетиями. Российским учёным удалось в кратчайший срок разработать и внедрить технологию промышленного производства диагностических тест-систем и трёх вакцин против коронавируса, которые продемонстрировали свою эффективность. Одна из вакцин разработана подведомственной Минобрнауки России организацией — Центром имени Чумакова. Ведутся разработки научных подходов к терапии и реабилитации пациентов с COVID-19, в том числе с различными сопутствующими заболеваниями. Исследуются специализированные противовирусные покрытия, материалы, ведётся разработка новых средств для профилактики и этиотропной терапии коронавирусной инфекции.

Хотелось бы отметить, что созданной при Минобрнауки России по совместной инициативе двух министерств — Министерства науки и высшего образования и Министерства здравоохранения — межведомственной рабочей группой по ускоренной разработке лекарственных препаратов с прямой противовирусной активностью по отношению к SARS-CoV-2 проведена оценка всех имеющихся разработок, подготовлены дорожные карты проектов, которые признаны перспективными. Особо хотел бы отметить исследования Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, где ведётся разработка лекарственного препарата на основе рекомбинантного моноклонального антитела, нейтрализующего вирус, и Федерального исследовательского центра “Фундаментальные основы биотехнологии РАН”, где завершаются доклинические испытания готовой лекарственной формы для профилактики лечения коронавирусной инфекции.

Один из самых ярких примеров разработок, получивших развитие в эпоху пандемии, — это технологии на основе вирусного вектора мРНК, благодаря которым создаются вакцины нового поколения. С развитием этого подхода связаны грандиозные ожидания. Его планируется использовать для подготовки вакцин от рака и в генной терапии. Считаю, что это направление исследований должно получить максимальную поддержку и развитие и в нашей стране. Это прорыв, с которым связаны многие надежды и ожидания.

Исследования в области разработки лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции поддерживаются Минобрнауки России, в том числе в рамках грантов на реализацию отдельных мероприятий ФМТП развития генетических технологий на 2019–2027 гг. Как вы знаете, по решению президента эта программа продлена до 2030 г.

С 2020 г. министерство совместно с РАН обеспечивает реализацию крупных научных проектов, в рамках которых поддерживаются прорывные исследования, в том числе в области разработки лекарственных препаратов для лечения вирусных инфекций, средств диагностики, про-

филактики и лечения опасных инфекционных заболеваний. Напомню, что в 2020 г. на самом старте непростого периода в жизни человечества мы приняли решение о создании четырёх научных центров мирового уровня по приоритетному направлению “Персонализированная медицина, высокотехнологичное здравоохранение и технологии здоровьесбережения”. В 2021 г. получены первые значимые научные результаты, имеющие в том числе социальный эффект, в частности разработаны прототип уникального вакцинного препарата против COVID-19 на основе пробиотика, технология неинвазивной стимуляции спинного мозга с целью ускорения восстанов-

ления пациентов, перенёсших COVID-19, создан веб-сервис для выдачи персонализированных медицинских рекомендаций, разработана математическая модель для прогнозирования риска развития сахарного диабета.

В рамках Года науки и технологий первый из тематических месяцев прошёл под эгидой достижений медицинской науки. Уроки пандемии побуждают нас переосмыслить подходы к предотвращению и преодолению других глобальных вызовов, среди которых изменения климата, обеспечение продовольственной безопасности, защита от новых инфекций, социальное неравенство.

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ПРИВЕТСТВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ  
И ФЕДЕРАЛЬНОГО СОБРАНИЯ РФ К.И. КОСАЧЁВА**

DOI: 10.31857/S0869587322070088

Позвольте поприветствовать высокое собрание от имени Совета Федерации, от имени председателя Совета Федерации В.И. Матвиенко и от себя лично, поскольку я в качестве недавно избранного заместителя председателя Совета Федерации курирую и научную сферу.

К настоящему времени — говорю об этом с удовлетворением — накоплен значительный опыт взаимодействия Верхней палаты российского Парламента с Академией наук, реализуется Соглашение о сотрудничестве, подписанное в 2018 г. по итогам совместного заседания Совета Палаты Российской Федерации и Президиума РАН. Мы искренне благодарны вам за аналитические материалы, конструктивные идеи и предложения, которые вы нам регулярно представляете. Очень важен вклад Академии наук в законотворческую деятельность Совета Федерации, поскольку без вашего экспертного сопровождения и научной поддержки не может быть эффективных законов и стратегий развития по самым разным вопросам, в первую очередь касающимся совершенствования законодательного регулирования научной деятельности и обеспечения научно-технологического развития страны, а в последнее время, разумеется, и противодействия пандемии коронавирусной инфекции.

Важнейшим мероприятием уходящего года стали организованные по инициативе президента РАН парламентские слушания на тему “Научный и кадровый потенциал страны: состояние, тенденции и инструменты роста”. Рекомендации этих слушаний уже выполняются, они восприняты. Надеюсь, вместе мы сможем достичь весомых результатов в деле поддержки российских учёных, обеспечения благоприятных условий осу-

ществления научных исследований, интеграции вузов с научными институтами и организациями реального сектора экономики, в том числе в интересах развития регионов. Вы знаете, что это ключевая тема для Совета Федерации.

Необходимо также отметить важность нашего взаимодействия в развитии международного научного сотрудничества. Академия наук — постоянный партнёр Совета Федерации в проведении парламентских форумов “Россия—Белоруссия”. В 2021 г. состоялся восьмой такой форум, посвящённый вопросам научно-технологического сотрудничества регионов России и Белоруссии.

Традиционными стали совместные проекты по популяризации науки среди детей и молодёжи, проект “Женщины в науке”, который активно продвигается, в том числе Советом Федерации. Разумеется, чрезвычайно важна работа гуманитарного блока РАН, исследования, выполняемые институтами истории, языка, литературы, которые делают очень много для продвижения, отстаивания интересов нашей страны на международной арене.

Члены Академии наук принимают активное участие в работе Совета Федерации в рамках хорошо зарекомендовавшего себя формата “Час эксперта”. По итогам обсуждений сенаторы претворяют в жизнь прозвучавшие предложения. Мы со своей стороны готовы всемерно содействовать деятельности РАН и её институтов.

В заключение не могу не упомянуть приближающееся 300-летие РАН — знаменательный юбилей. По нашему общему убеждению, Академия наук была и остаётся оплотом передовой научной мысли и интеллектуальной мощи страны.

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ПРИВЕТСТВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ  
СОЮЗНОГО ГОСУДАРСТВА РОССИИ И БЕЛОРУССИИ А.А. КУБРИНА**

DOI: 10.31857/S0869587322070106

Уважаемые участники Общего собрания РАН, позвольте приветствовать вас от имени государственного секретаря Союзного государства России и Белоруссии Д.Ф. Мезенцева.

Хочу обратить внимание на тот факт, что, несмотря на пандемию, нынешнее мероприятие проводится в очном формате. И это очень важно, поскольку, глядя в глаза друг другу, легче обсуждать и решать насущные вопросы, что не всегда удаётся в онлайн-режиме.

Мы высоко ценим то дружеское и деловое сотрудничество, которое сформировалось между структурами РАН и Постоянного комитета Союзного государства, ценим личный вклад А.М. Сергеева и В.П. Чехонина в ту положительную динамику, которой отмечено в последние годы взаимодействие с Национальной академией наук Беларуси. Весьма важным событием явилось подписание в июле 2019 г. на Форуме регионов соглашения “О взаимодействии в области высоких технологий между РАН и Национальной академией наук Беларуси”.

Мы также поддерживаем и всячески готовы содействовать реализации меморандума, который был подписан между Национальным исследовательским центром “Курчатовский институт” и РАН в части создания и полноправного участия в разработке инфраструктуры фундаментальных и прикладных исследований типа мега-science. Такая масштабная работа не может проводиться без соответствующей корректировки нормативно-правовой базы. И здесь, очевидно, необходимо решать вопрос о разработке стратегии развития науки и техники Союзного государства, тем более что соответствующие документы и в России, и в Белоруссии уже успешно действуют. Как представляется, этот вопрос мог бы быть решён в достаточно короткие сроки. Мы обратились к председателю Союзного правительства М.В. Мишустину с просьбой рассмотреть возможность подготовки соответствующего постановления Совета министров.

К вопросу совместных разработок и совместной российско-белорусской интеллектуальной собственности, как нам кажется, необходимо подходить крайне корректно. Совместный научный вклад предполагает решение вопроса не только о разработке, учёте и регистрации интеллектуальной собственности, но и её дальнейшем

использовании. На это следует обратить внимание и российским, и белорусским коллегам.

Исторический результат того, к чему десятилетиями шли научные коллективы России и Белоруссии, — создание научных школ, в том числе совместных. Сегодня целесообразно обратить внимание на человеческий фактор, на преемственность поколений. К сожалению, молодое поколение лишено того романтического отношения к науке, которое было свойственно нашим корифеям — Зельдовичу, Королёву, Келдышу, Курчатову. А ведь именно такое отношение позволяло получать выдающиеся результаты, которые вывели наше государство на ведущие позиции и в экономике, и в науке. Об этом нужно постоянно помнить, проводить соответствующую работу. Здесь присутствуют министерства образования и просвещения, которым следует продумать совместные программы в этой области.

Не далее как вчера состоялось совместное заседание коллегий минздравов России и Белоруссии, где отмечалось, что сегодня отсутствует документальная база, позволяющая подтвердить, что гражданин Белоруссии был привит от коронавируса в Российской Федерации. Хотелось бы обратиться с просьбой к академическому сообществу оказать содействие в подготовке соответствующего экспертного заключения, чтобы на его основе сформулировать предложения для Минздрава РФ и Роспотребнадзора. Нужно в короткий срок решить этот вопрос, что в очередной раз подчеркнёт наше стремление к созданию равных прав граждан России и Белоруссии.

Хотелось бы от имени Постоянного комитета обратить внимание на, может быть, незначительный, но, как представляется, весьма перспективный вопрос. Речь идёт о разработке кандидатной пробиотической так называемой кефирной вакцины Петербургским институтом экспериментальной медицины совместно с 48-м НИИ Министерства обороны РФ. Препарат находится на стадии доклинических испытаний, и мы готовы подключиться к этой работе и предусмотреть возможность дальнейшего взаимодействия в этом направлении за счёт средств бюджета Союзного государства.

В заключение выражу уверенность в том, что работа Научной сессии РАН внесёт весомый вклад не только в развитие фундаментальной науки, но и в прикладные исследования, результаты которых будут реализовываться в практической деятельности.

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ПРИВЕТСТВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Т.В. СЕМЁНОВОЙ**

DOI: 10.31857/S0869587322070179

Уважаемые участники Общего собрания членов РАН. Мне хотелось бы передать искренние пожелания успешной работы в ближайшие два дня от министра здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко, который планировал быть здесь лично, но, к сожалению, обстоятельства не позволили.

Два года. С точки зрения человеческой жизни это, наверное, довольно большой промежуток времени, для науки — это совсем немного. Но для российской науки эти два года стали, наверное, длиной в два года жизни человека. Основной удар приняла на себя система здравоохранения. Мы столкнулись с трудностями наращивания коечного фонда, производства необходимых медицинских изделий и лекарственных препаратов, с закрытыми границами и невозможностью рассчитывать на привычные поставки. Но самое страшное, что врачи у постели пациентов столкнулись с неизвестностью — с чем мы имеем дело и как с этим бороться. Без фундаментальной и прикладной науки эту проблему было не решить.

В условиях необходимости экстренного реагирования российская наука сумела в кратчайшие сроки обеспечить страну диагностическими тест-системами, лекарственными препаратами для лечения и профилактики COVID-19, разработать, ассимилируя лучшие мировые решения, методические подходы к ведению больных с COVID-19. Практически с нуля в нашей стране зарегистрировано 94 отечественные тест-системы для диагностики COVID-19, что составляет 40% всех зарегистрированных аналогичных систем. Российскими учёными разработано и зарегистрировано семь вакцинных препаратов для профилактики COVID-19, причём первый из них зарегистрирован уже 11 августа 2020 г. Ряд вакцин на новых для нас технологических платформах находится сейчас на различных стадиях разработки. Помимо вакцин на конец ноября зарегистрировано 14 лекарственных препаратов, показанных к применению при COVID-19, а реестр клинических исследований лекарственных препаратов содержит сведения о 114 таких препаратах.

Пандемия показала важность ряда условий в борьбе с ней. Во-первых, это необходимость кон-

солидации усилий. Предпринятые Минздравом РФ меры по созданию такой площадки, которая объединила бы всех учёных, позволили определить наиболее перспективные, реализуемые проекты, избежать дублирования, скоординировать усилия и ресурсную базу. Был налажен конструктивный диалог с фармпроизводителями, что позволило обеспечить выпуск новых лекарственных препаратов.

Во-вторых, пандемия коронавирусной инфекции показала, что эффективность реагирования напрямую зависит от технологической готовности, от наличия платформенных решений, которые могут быть оперативно адаптированы под конкретную задачу. Быстрый доступ к новым лекарственным препаратам и диагностическим тест-системам был обеспечен за счёт особого регуляторного поля для медицинской продукции, а также за счёт индивидуального сопровождения проектов как на стадии разработки и планирования, так и на этапе регистрации.

Межведомственная координация усилий, к которой побудило начало пандемии в марте 2020 г., перешла из разряда уникальных явлений в пространственную практику, стала привычным стилем работы. Сегодня совместными действиями решается одна из главных тактических задач по созданию новых эффективных средств этиотропной терапии COVID-19. Это позволяет быстро двигаться вперёд. К тактическим задачам сегодняшнего дня мы относим изучение постковидного синдрома. Здесь очень много неизвестного и непонятного, чем должна заниматься прикладная медицинская наука.

Стратегическими задачами в постпандемийный период должны стать разработка различных технологических платформ, создание инфраструктуры для исследований и разработок, система быстрого реагирования на новые пандемии. При этом COVID-19 не может быть единственной точкой приложения усилий. Данные, накопленные в период пандемии, побуждают к изменениям в подходах, и это новое знание должно транслироваться в научный сектор на постоянной основе, быть направленным на решение всего спектра проблем, которые стоят перед медици-



ной и здравоохранением, обеспечивать быстрое решение актуальных задач практического здравоохранения, доступ наших граждан к современным медицинским технологиям. Самое главное — это формирование квалифицированного заказчика, в качестве которого сегодня выступает Минздрав России в рамках проекта “Медицинская наука для человека”. Этот проект, в разработке которого РАН принимает активное участие, поддержан в числе инициатив социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года.

В Год науки научному сообществу уделялось беспрецедентное внимание. Но важно, чтобы так было не только в этот год, а всегда. Потому что от

того, как мы с вами работаем, какие создаём заделы, зависит то, как завтра будет жить наша страна.

В заключение от Министерства здравоохранения Российской Федерации хочу ещё раз выразить слова благодарности Академии наук за конструктивное сотрудничество, без которого невозможно решать задачи эффективного развития медицины и здравоохранения в нашей стране. Уверена, что научная часть Общего собрания РАН станет не только смотром достижений, но и очертит перспективы развития, в том числе медицинской науки. Поэтому обращаюсь к вам, уважаемые коллеги, с просьбой направить в Минздрав России конкретные предложения, которые позволят нам определить дальнейший вектор движения на ближайшие годы.

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ПРИВЕТСТВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ МИНИСТРА ИНОСТРАННЫХ ДЕЛ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С.А. РЯБКОВА**

DOI: 10.31857/S0869587322070167

Я очень рад приветствовать в этом зале выдающихся учёных, исследователей, цвет отечественной науки. Позвольте передать всем вам лучшие пожелания от С.В. Лаврова. Мы в Министерстве иностранных дел РФ очень дорожим сложившимся теснейшим и плодотворным сотрудничеством с академическим сообществом, прежде всего, разумеется, с институтами международного профиля. Очень ценим их вклад в экспертно-аналитическое сопровождение утверждённого Президентом России внешнеполитического курса страны, во всестороннее осмысление разворачивающихся в настоящее время на международной арене сложных и неоднозначных процессов. Мы уверены, что наш регуляторный диалог будет только расширяться.

Обращаясь непосредственно к теме сегодняшнего мероприятия, отмечу, что пандемия, принявшая глобальный характер, не только показала взаимозависимость, взаимосвязанность современного мира, но и окончательно развеяла миф о безальтернативности ультралиберальной модели, основанной на примате индивидуализма, на вере во всемогущество рынка. Большую стрессоустойчивость, на наш взгляд, продемонстрировали страны с чётко сформулированными национальными интересами, с крепким государственным суверенитетом и отлаженной вертикалью власти. На этом фоне Россия как один из лидеров в области международного здравоохранения принимает самое активное участие в глобальных и региональных усилиях в борьбе с COVID-19, разумеется, с учётом центральной координирующей роли в этом вопросе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Мы исходим из того, что роль ВОЗ должна быть сохранена и в процессе начатых преобразований мировой системы здравоохранения.

Мы продолжаем помогать — причём делаем это весьма эффективно — пострадавшим государствам как в двухстороннем формате, так и по линии многосторонних структур. Очевидно, что приоритет на данном этапе — вакцинация, иммунизация населения. Вопрос справедливого распределения противоковидных препаратов весьма чувствителен, особенно для беднейших стран. В этой связи мы готовы и далее открыто поставлять безопасные и эффективные российские вакцины. Работа в этом направлении, как вы прекрасно понимаете, ведётся большая. Соглашения о поставках наших препаратов достигнуты со многими го-

сударствами мира. В ряде стран запущено собственное производство “Спутника V” на наших субстанциях и по нашим технологиям. Востребованными оказались наши подходы к организации мер реагирования на пандемию. Это касается, в частности, создания национальных штабов, оперативной разработки нормативно-правовых актов, развития сети диагностических лабораторий.

По просьбе партнёров российские врачи успешно работали в странах СНГ, Европы и Азии. В ряд государств нами были осуществлены масштабные поставки индивидуальных средств защиты, тест-систем, медицинских препаратов, оборудования. Буквально на днях группа российских медиков и учёных была направлена в ЮАР по просьбе президента этой страны Сирила Рамафосы для получения материалов, необходимых для исследования нового штамма омикрон. Налажено практическое взаимодействие с ВОЗ в деле подготовки медицинского персонала для борьбы с пандемией. Отечественные специалисты включены в состав ряда научно-экспертных групп, работающих под эгидой этого специализированного учреждения ООН.

И последнее, к чему я хотел бы привлечь внимание участников этого высокого собрания. Не секрет, что вопросы, связанные с распространением различных вакцин, сегодня откровенно политизируются рядом государств, особенно на Западе. Двойные стандарты и недобросовестная конкуренция налицо. Мы убеждены, что когда речь идёт о здоровье и жизни людей, не должно быть места такой политизации. Надеемся, что наши коллеги в Евросоюзе примут это во внимание при рассмотрении поданной российской стороной заявки на регистрацию “Спутника V” Европейским агентством по лекарственным средствам. Как ведомство МИД России продолжит энергично работать для достижения этой цели совместно с Министерством здравоохранения РФ и другими нашими профильными структурами.

МИД России настроен на самое плотное сотрудничество с Российской академией наук в режиме взаимодействия по содержательной части, но и в смысле организации мероприятий, оказания поддержки по визовой линии и так далее. Конечно же, мы помним, что в 2024 г. РАН отметит своё 300-летие. Это замечательная дата. Со своей стороны мы уже включились в подготовку этого знаменательного события.

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”**

**ПРИВЕТСТВИЕ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КОМИТЕТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
ДУМЫ ФЕДЕРАЛЬНОГО СОБРАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО НАУКЕ И ВЫСШЕМУ ОБРАЗОВАНИЮ С.В. КАБЫШЕВА**

DOI: 10.31857/S0869587322070076

Уважаемые коллеги, позвольте поприветствовать вас от имени Государственной думы Российской Федерации, её председателя В.В. Володина на Общем собрании членов РАН, посвящённом роли науки в борьбе с новой коронавирусной инфекцией.

Пандемия коронавируса, будучи исключительной угрозой всему человечеству, ставит перед наукой беспрецедентные по уровню сложности задачи, требует оперативности ответов и решений. Не будет преувеличением сказать, что от того, сможет ли российское академическое сообщество в лице своей главной научной организации, которой является РАН, дать консолидированный, действенный и быстрый ответ на этот вызов, во многом зависит и доверие граждан государству. Говоря о консолидированном мнении, я имею в виду как потребность государства в столь деликатных вопросах опираться на принципиально согласованную позицию научного сообщества, выражаемую его наиболее авторитетной организацией, так и необходимость избегать дезориентации людей в столь непростых условиях. Что касается оперативности, то в этом режиме сегодня функционируют все общественно-государственные структуры, при этом оперативность научного ответа особенно значима, поскольку определяет эффективность противоэпидемических мер.

Представляя Государственную думу на этом высоком собрании, я хочу сказать, что для нас безусловным приоритетом является научная экспертиза принимаемых решений. Новая нормальность пандемии подразумевает такой правовой режим, который сопровождается серьёзными ограничениями, затрагивающими базовые личные права граждан. И такие ограничения, вы-

званные крайней необходимостью, становятся объективным условием для продолжения пользования всем комплексом прав человека и гражданина. Столь существенные и длительные ограничения должны быть не произвольными, а соразмерными, не превышать пределов действительно необходимого вмешательства в автономию личности. Точное определение такой меры, как “разумное и достаточное”, невозможно без квалифицированного обоснования. Поэтому я ещё раз призываю вас к консолидированному и оперативному ответу на современные вызовы.

Убеждён, что государственно значимая миссия науки состоит также в просвещении общества. С одной стороны, это предполагает предоставление достоверной информации о вакцинах, вакцинации, методах лечения и реабилитации, чтобы каждый мог сделать осознанный ответственный выбор. С другой стороны, речь идёт о борьбе со страхами, заблуждениями и социальными мифами, которые неизбежно провоцируются стрессовым состоянием общества.

Очевидно, что основным мотивом при преодолении пандемии является желание вернуться к нормальной жизни, а его реализация в значительной мере сопряжена с восприятием образцов поведения тех, кто пользуется общественным доверием. Поэтому наука должна и может обеспечить предоставление широким слоям общества в доступной форме рекомендаций и одновременно предложить арсенал социально-психологических средств, направленных на формирование позитивных установок. Уверен, что нынешнее собрание членов РАН позволит выработать новые подходы в преодолении последствий пандемии, а плодотворный диалог с парламентом станет основой принятия конструктивных решений.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ДОКЛАД РУКОВОДИТЕЛЯ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА  
А.Ю. ПОПОВОЙ

*Ключевые слова:* SARS-CoV-2, Роспотребнадзор, эпидемическая ситуация, штамм омикрон, база данных VGARus, ГНЦ “Вектор”.

DOI: 10.31857/S0869587322070155

Говоря о сегодняшней ситуации с COVID-19, следует отметить, что по показателю заболеваемости на 100 тыс. человек Российская Федерация не поднималась выше 60 места в мире, сегодня это 94 место. При этом мы поддерживаем очень высокий уровень тестирования. По абсолютному количеству тестов Россия находится на четвертом месте в мире, а по показателю на 100 тыс. населения — в первой десятке, но ровно потому, что у нас сегодня заболеваемость значительно ниже, чем в целом ряде стран, где тестирование нужно проводить гораздо большему числу людей.

По среднесуточной заболеваемости мы далеко не лидеры (54 место), однако для России это достаточно высокий показатель: в сутки заболевает порядка 30 тыс. человек, среднее в сумме за 7 дней — 157 случаев на 100 тыс. населения. Такова динамика развития эпидемической ситуации. Особенность текущей волны, которая демонстрирует снижение заболеваемости, — довольно высокий уровень ковидной пневмонии, выявленной в первые дни, — примерно такой же, как в прошлом году. Но преобладают нетяжелые формы, протекающие в виде ОРВИ или вообще бессимптомно. Это результат общих усилий, противоэпидемической работы и иммунизации населения, а также гораздо большей выявляемости, чем была год назад. Формирование популяционного иммунитета налицо.

Я хочу обратить внимание на работу моих коллег в субъектах Российской Федерации, на очаговую работу. Этому уделяется большое внимание. На 13 декабря 2021 г. зарегистрировано более 5 тыс. очагов новой коронавирусной инфекции в организованных коллективах. Постоянно под наблюдением находятся от 2 до 3 млн контактировавших с заболевшими, которым выписываются постановления о необходимости соблюдать изоляцию, проводится тестирование. Это значительная часть работы медиков в субъектах РФ.

Что касается общей эпидемической ситуации в стране, то сравнение 10 месяцев 2021 г. с 10 месяцами 2019 г. (2020 г. не показателен) демонстрирует снижение практически всех респираторных инфекций. Это естественно, потому что предпринимаемые меры не являются целевыми для COVID-19, они распространяются на весь комплекс инфекционных заболеваний, которые передаются воздушно-капельным путем. Поэтому наблюдается сокращение заболеваемости вирусными геморрагическими лихорадками, туляремией. Отмечается снижение и по другим инфекциям. То есть общая эпидемическая ситуация сегодня представляется вполне стабильной.

Нельзя не сказать о новом штамме омикрон, который тревожит нас уже которую неделю. С научной точки зрения это очень интересный вариант, который содержит 32–35 мутаций в S-белке, что, по мнению ученых-вирусологов, необычно. Значимые мутации, которые отмечаются в данном случае, безусловно, не могут не тревожить. 26 ноября 2021 г. ВОЗ отнесла омикрон к штаммам, которые вызывают озабоченность, и присвоила ему собственное имя. К сегодняшнему дню известны уже более 700 последовательностей, полученных из 74 стран. В Российской Федерации остаются выявленными 16 случаев заболевания.

В настоящий момент два российских научно-исследовательских института ведут работу по получению вируса от тех пациентов, у которых он был выявлен при въезде в страну. Начинается паспортизация штамма, его депонирование, разворачиваются мероприятия, для того чтобы определить его особенности. По поручению Президента РФ команда наших специалистов вылетела в ЮАР, где описаны три варианта омикрона. Есть масса особенностей именно этой страны, и крайне важно вместе с учеными ЮАР провести исследования нового штамма.

Но у нас есть и своя когорта наблюдений — 177 человек, которые прилетели из ЮАР, Намибии и Танзании и сейчас находятся в обсерваторе на территории России. Из них, как я уже сказала, у 16 человек выявлен штамм омикрон. В основном это иммунизированные люди: из них 11 человек вакцинированы, 7 человек перенесли заболевание, то есть один из них и вакцинирован, и переболел. Клинические симптомы наблюдались у 17 пациентов, инкубационный период в среднем составил 7 дней, колебания — от 3 до 10 дней. У всех наблюдаемых заболевание протекает в лёгкой форме, из симптомов — лихорадка, слабость, головная боль, кашель, нарушения сна, катаральные явления, у двоих больных диарея, только один больной жаловался на нарушения вкуса и обоняния.

Мы наблюдаем за динамикой централизованного тестирования, за всеми возможными параметрами изменения крови. Важно, что среди пациентов, у которых есть иммунитет к предыдущим вариантам вируса, выраженных клинических проявлений не отмечается. Однако нельзя сказать, что это нас обнадеживает, скорее, это говорит о том, что нужно более пристально и системно следить за здоровьем пациентов с омикроном.

В Роспотребнадзоре все управленческие решения принимаются только на основе научных данных, научного анализа и предложений наших научно-исследовательских организаций, а также учёных РАН, Министерства здравоохранения РФ, Федерального медико-биологического агентства, Министерства обороны РФ. Для того чтобы более чётко понимать, что происходит, в начале текущего года по поручению Президента России создан научный консорциум, который включает 27 организаций. В НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора создана платформа, которая объединяет результаты исследований учреждений Роспотребнадзора, Минздрава, Минобрнауки, ФМБА России и ряда лабораторий, которые не относятся к медицинской отрасли. Мы собрали всех, кто в нашей стране проводит секвенирование на этой платформе, и сегодня в базу данных VGARus загружено уже 45256 последовательностей, из них половина полногеномных, половина фрагментарных. Это позволяет очень быстро анализировать ситуацию в стране и принимать необходимые меры, если это требуется. Платформа для загрузки информации отображает результаты секвенирования, созданы биоинформационные средства анализа для выявления мутаций, отображения их принадлежности к эпидемиологически значимым штаммам. Осуществляется депонирование данных секвенирования и данных для проведения эпидемиологического анализа.

Каждая последовательность — это результат научного труда, интеллектуальный продукт. И далеко не все считают необходимым выкладывать

такие результаты в международную базу GISAID<sup>1</sup>. Сегодня около 10 тыс. результатов этой базы поступили из России. Наша национальная база представляет гораздо большее количество изучаемых последовательностей. В неё загружены некоторые сведения по генному варианту “омикрон”, их количество, безусловно, будет увеличиваться.

Ещё одна большая работа, которую мы ведём с июня 2020 г., — серомониторинг, то есть оценка сероположительности. На этой основе оценивается уровень популяционного иммунитета в разных регионах страны — масштабная задача и масштабная её реализация. К настоящему времени уже обследовано 238 646 волонтеров, число наблюдаемых составляет почти 75 тыс. С каждым этапом их количество уменьшается, но вместе с тем к пятому этапу, который стартовал в октябре 2021 г. и сейчас завершается, численность наблюдаемых в 26 субъектах Российской Федерации составляет не менее 30 тыс. Начинается работа по оценке популяционного иммунитета у детей, что помогает формировать управленческие решения. В этой работе участвуют восемь научно-исследовательских институтов Роспотребнадзора, 20 территориальных управлений, центров генной эпидемиологии.

Мы живём в тесном содружестве со странами, которые нас окружают, и формируем единое эпидемиологическое пространство. В рамках решения этой задачи осуществляется совместный международный проект по изучению популяционного иммунитета. Уже получены первые опубликованные результаты по Белоруссии и Армении, в активной фазе находятся исследования по Киргизии, Казахстану и Таджикистану. Это особенно важно, учитывая высокую интенсивность миграционных потоков между нашими странами.

Очевидно, мы не можем вести эту работу, если не распознан возбудитель, а он, как вы знаете, меняется. Поэтому диагностика — первейшая наша задача. Здесь сделано достаточно много. Напомним, уже в январе 2020 г. в течение первой недели после публикации последовательности генома SARS-CoV-2 в ГНЦ “Вектор” была создана первая отечественная ПЦР-тест-система, которая и сейчас эффективна. В дальнейшем на базе научно-исследовательских институтов Роспотребнадзора появились отечественные ИФА-тест-системы, которые также разработал “Вектор”, в начале 2021 г. — ИХА-тесты (антитела и антиген), подготовленные в научном центре в Оболенске, затем LAMP-тест-система и детекция вируса (ЦНИИ эпидемиологии). Уже создана тест-система для выявления омикрон-штамма, которая тестируется в ЮАР. Так как у нас есть вирус, её можно тестировать и в России.

<sup>1</sup> Глобальная научная инициатива и основной источник, созданный в 2008 г., который обеспечивает открытый доступ к геномным данным вирусов гриппа и коронавируса, ответственного за пандемию COVID-19.

Безусловно, увеличение числа лабораторных тестов потребовало их унификации, оценки и анализа. За прошедший с начала пандемии период почти в 5.5 раза увеличилось количество лабораторий, которые осуществляют диагностику COVID-19, в 33 раза — количество исследований, которые проводятся ежемесячно. С 18-й недели 2020 г. по 49-ю неделю 2021 г. среднесуточный охват тестированием вырос в 3 раза. Это потребовало обучения кадров работе с патогеном второй группы, усиления контроля за соблюдением требований биологической безопасности и, конечно, верификации результатов ПЦР-тестирования. Сначала Роспотребнадзор контролировал всю эту деятельность, затем контроль был сокращён до 30%, потом произошёл переход на выборочный контроль в тех лабораториях, где показатель совпадений составлял не менее 80%.

Новые решения — это цифровые решения в борьбе с пандемией. Такая задача стояла уже давно, но пандемия заставила перейти на цифровые технологии гораздо быстрее. Сегодня подавляющее большинство результатов ПЦР- и ИФА-тестов в Российской Федерации попадает на единую платформу, созданную Национальным научно-исследовательским институтом эпидемиологии. К ней подключены 977 лабораторий. Это 80% всех проводимых в стране исследований всеми лабораториями, независимо от формы собственности (порядка 400 тыс. в сутки). База данных уже содержит 47 млн результатов тестирования. Один пример — приложение “Путешествие без COVID”, международная база данных. Она позволяет решать и целый ряд эпидемиологических задач. Ведь положительный ПЦР-тест можно увидеть гораздо быстрее, чем диагноз, а увеличение в том или ином регионе таких диагнозов стимулирует оперативное реагирование на ситуацию. Кроме того, большие данные позволяют анализировать, как работают лаборатории, и контролировать обследование возвращающихся из-за рубежа. На тестирование в Российской Федерации уходит 48 часов. По сегодняшним требованиям это 24 часа для доставки материала в лабораторию и 24 часа непосредственно для проведения исследования. После этого в течение часа человек видит в своём личном кабинете на Госуслугах результат. Это сокращает время на принятие противоэпидемических мероприятий.

Не вызывает сомнений, что нам не удалось бы сделать так много без формирования необходимой нормативно-методической базы. Для обеспечения безопасного функционирования предприятий и организаций, имеющих отношение к изучению патогена, производству вакцин, лечению больных, написано больше 40 методических рекомендаций, которые служат сейчас основой этой деятельности. Более того, за прошедшее с начала пандемии время изменены шесть законов,

63 акта Правительства РФ, 40 постановлений главного санитарного врача, вышли 10 указов Президента, касающихся этой темы. То есть нормативная база сегодня сформирована достаточно полно. Сейчас на обсуждении в Государственной думе находятся изменения в Закон 52-ФЗ о санитарно-эпидемическом благополучии населения.

Ещё одна тема — это инфодемия. Она оказалась, наверное, самым неожиданным элементом всей сегодняшней ситуации, когда доверие части наших граждан анонимным, скажу так, не всегда квалифицированным источникам в Интернете больше, чем академическому сообществу. Это крайне важная тема. Чтобы противодействовать дезинформации, мы развернули свою информационную кампанию. Действует колл-центр Роспотребнадзора, которым обработано почти 3.5 млн звонков, созданы аккаунты во всех социальных сетях, где более 1 млн подписчиков, к разделу нашего сайта, посвящённому коронавирусу, обращаются почти 2 млн уникальных пользователей в месяц. Активная международная деятельность ведомства позволяет иметь представление о том, что происходит в разных странах, и использовать эти сведения для формирования своей позиции.

Важным итогом 2021 г. года стало признание наших научных достижений двумя сотрудничающими с нами центрами ВОЗ. Один из них действует на базе ГНЦ “Вектор” Роспотребнадзора, где создан центр ВОЗ по гриппу, который изучает грипп на уровне межвидового перехода. В 2021 г. учёные “Вектора” впервые в мире выявили межвидовой переход гриппа H5N8 от птиц к человеку; это достижение признано ВОЗ. Другой центр ВОЗ по реагированию на чрезвычайные ситуации санитарно-эпидемического характера создан на базе нашего головного противочумного института “Микроб”. Это международное признание наших научных и практических результатов. А в Казани успешно прошли международные учения по противодействию ЧС эпидемического характера, по итогам которых сформулированы предложения о проведении мероприятий и о выработке обшего для ВОЗ инструмента.

Прошедшая недавно в Санкт-Петербурге научно-практическая конференция показала, что недостаточно заниматься только эпидемиологией, вирусологией и иммунологией ковида, что невозможно анализировать эту тему, не погружаясь в фундаментальные основы и профилактики, и лечения, и ветеринарии патогена. Это межведомственная и междисциплинарная проблема, и я благодарна всем, кто принимал и принимает участие в её решении.

Реализацией наших задач станет осуществление инициативы Правительства Российской Федерации “Санитарный щит — безопасность для здоровья”. Сегодня пришло осознание того, куда двигаться дальше, как обеспечить новый, более высокий уровень биологической безопасности, санитарно-эпидемического благополучия населения.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ДОКЛАД РУКОВОДИТЕЛЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА  
В.И. СКВОРЦОВОЙ

*Ключевые слова:* Федеральное медико-биологическое агентство, биомедицина, вирус SARS-CoV-2, тест-системы, врождённый иммунитет, противовирусный препарат “Мир-19”, препарат лейтрагин, вакцина “Конвасэл”.

DOI: 10.31857/S0869587322070209

К основным полномочиям Федерального медико-биологического агентства (ФМБА), его 35 научных центров относится осуществление научной, научно-технической и инновационной деятельности в сфере биомедицины, прежде всего в сфере воздействия особо опасных факторов физической, химической и биологической природы на организм человека.

В апреле 2020 г. ФМБА развернуло многоцентровые исследования на 57 территориях Российской Федерации, цель которых — изучение механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 в зависимости от особенностей его структуры на организм человека с учётом индивидуальных особенностей. В исследованиях приняли участие все ведущие научные центры агентства, их координатором стал Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью (генеральный директор С.М. Юдин).

С целью точного определения РНК вируса, в том числе у скрытых носителей и в инкубационном периоде заболевания, в начале 2020 г. был разработан и 6 марта 2020 г. зарегистрирован высокочувствительный набор “АмплиТест”, определяющий до 1000 копий на 1 мл за время от 2.5 часа до 30 минут, а также выявляющий конкретные линии SARS-CoV-2. В июле набор был зарегистрирован в отношении линий от альфа до дельта. Удалось добиться покрытия генома более чем на 97% в 90% проанализированных образцов. Приоритетной задачей нашего исследования явилось изучение функциональной значимости основных мутаций вируса и кластеров мутаций и их влияния на характеристики вируса: патогенность, трансмиссивность, иммуногенность и возможность нейтрализации антителами человека.

С этой целью в Центре стратегического планирования была разработана платформа, созданы генно-инженерные конструкции, кодирующие все основные белки вируса, как структурные, так и неструктурные, в них вставлялись интересую-

щие нас мутации. Затем происходила трансфекция генно-инженерными конструктами клеток-мишеней, после чего проводился анализ последовательности внутриклеточных событий с изучением метиломы и транскриптомы клеток методом высокопроизводительного секвенирования. Строились сети активируемых генов, что и позволяло оценивать функциональную активность и роль мутаций.

Для изучения трансмиссивности вируса были созданы псевдовиральные частицы на основе лентивируса, типированного разными вариантами S-белка с интересующими нас мутациями. Включение в псевдовиральные частицы зелёного флуоресцентного белка позволяло оценивать скорость и степень проникновения псевдовиральных частиц в клетки с генно-инженерными человеческими рецептами hACE2, ангиотензинпревращающего фермента второго типа. Соединение псевдовиральных частиц с сывороткой переболевших или вакцинированных людей позволяло оценивать нейтрализующую способность антител и эффект ускользания из-под действия антител. Экспериментально валидировалась экспрессия белков. Затем белки нарабатывались и очищались, оценивалась их иммуногенность и мутации на экспериментальных животных. Выявлялся паттерн цитокиновой реакции.

Таким образом, за прошедший период были охарактеризованы все важнейшие мутации вируса SARS-CoV-2 основных линий до дельты включительно. Установлено, что патогенные детерминанты вируса не связаны с S-белком, а локализованы в последовательности генома вируса, кодирующие другие, прежде всего неструктурные вспомогательные белки. Примером является устойчивая мутация дельта-линии вируса SARS-CoV-2 во вспомогательном белке Orf7a. Мутантный белок приобретает новые свойства, и если исходный вариант в уханьско-европейском штамме отвечает за экспрессию генов фолдинга белка и реакцию клетки на изменение фолдинга, то мутантный бе-

лок вызывает выраженную экспрессию генов врождённого иммунитета интерфероновых сигнальных путей фактора системы комплемента, ядерного фактора карра В и целой линейки провоспалительных цитокинов. Таким образом фактически стимулируется выраженная воспалительная реакция.

Наряду с этим мутантный белок ингибирует блокатор выхода вирионов из клетки, в результате чего вирусная нагрузка в клетке резко возрастает: в дебюте заболевания нагрузка в 1000 раз больше, чем при исходном уханьско-европейском штамме. Конечно, это приводит к существенным изменениям клинической картины, к сокращению латентного периода инфекции, к ускорению клинической динамики и к увеличению частоты тяжёлых случаев заболевания. Данные штамм-специфичные различия были подтверждены методом секвенирования транскриптомов единичных иммунокомпетентных клеток периферической крови тяжелобольных с COVID, вызванным дельта и уханьским вариантами.

Биоинформатический анализ позволил кластеризовать иммунокомпетентные клетки периферической крови и визуализировать различия между уханьско-европейским и дельта штаммами. Причём эти различия носят не только количественный, но и качественный характер. Так, Центр стратегического планирования впервые выявил уникальный клон моноцитов периферической крови у тяжелобольных штаммом дельта, особенности которого — гиперэкспрессия эндоплазматических toll-рецепторов 3-го, 7-го, 8-го типов, являющихся сенсорами РНК, а также провоспалительных факторов, факторов дегрануляции нейтрофилов и тромбинового сигналинга, что сопровождается соответствующими изменениями микроциркуляции.

Важно отметить, что провоспалительные реакции, экспрессия провоспалительных факторов наблюдаются у больных со среднетяжёлым течением COVID на второй неделе заболевания и сохраняются долго, выявляются на 42-й день после выздоровления. Фактически создаётся воспалительная основа для возникновения многочисленных и многообразных постковидных осложнений. Необходимо отметить, что на 42-й день после вакцинации «Спутником V» при наличии высокой экспрессии генов, связанных с клеточным и гуморальным ответом, мы не видим экспрессии провоспалительных факторов. Таким образом, вакцинация защищает не только от тяжёлых форм заболевания, но и от постковидных осложнений, что имеет особое значение.

Для изучения механизмов длительного сохранения провоспалительной реакции у переболевших COVID было проведено динамическое исследование метиломы переболевших, которое

выявило выраженное эпигенетическое влияние вируса SARS-CoV-2 на человека, устойчивое не менее семи месяцев наблюдения деметилирование функционально значимых генов в 60 регионах генома, связанных преимущественно с врождённым иммунитетом, с Т-клеточным ответом и метаболизмом РНК. Аналогичные эпигенетические изменения с гипометилированием генома характерны для преждевременного старения при раннем возникновении неинфекционных хронических заболеваний. Таким образом, COVID провоцирует и ускоряет процессы, аналогичные перестройкам при старении. На первых этапах эти изменения потенциально обратимы и могут быть скорректированы, а значит, требуются новые подходы к восстановительному лечению людей, перенёсших COVID-19.

В настоящее время центры ФМБА характеризуют кластеры уже известных мутаций, которые одномоментно присутствуют в варианте омикрон, а также несколько новых мутаций. Разработаны тест-системы для детекции омикрон-варианта, в том числе все регламентные технические документы для начала выпуска серий для клинической валидации.

Особый интерес представляло изучение наследуемых полиморфных вариантов toll-рецепторов врождённого иммунитета (особенно эндоплазматических, которые распознают паттерны РНК) с учётом доказанной его роли в развёртывании патогенетических реакций на COVID. Был создан специальный классификатор, который позволил кластеризовать полиморфизмы в зависимости от их ассоциации с тяжёлым течением COVID или лёгким скрытым. Оказалось, что ассоциированные с тяжёлым течением заболевания полиморфизмы встречаются у таких больных в 86% и 72% случаев для toll-рецепторов 3-го и 7-го типов соответственно, в то время как в здоровой популяции они представлены минимально (4.6—7.5%). При этом географическое распределение частоты представленности данных полиморфизмов в популяциях субъектов Российской Федерации во многом соответствует картине распределения смертности на 100 тыс. населения в этих регионах. Таким образом, очевидно, что наследственная структура рецепторов врождённого иммунитета влияет на риск развития тяжёлого COVID.

Полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), проведённый у перенёсших COVID, выявил более 2000 однонуклеотидных полиморфизмов, высокодостоверно ассоциированных с тяжёлым течением заболевания. Из них только шесть находились в кодирующих областях генов, остальные — в интронах, в нетранслируемых участках генов и в тех последовательностях, функции которых до сих пор неизвестны. Биоинформационный анализ этого круга выявленных полиморфизмов поз-



волил отнести их к разным генным сетям. Оказалось, что они фактически полностью воспроизводят полный жизненный цикл вируса, а также реализацию иммунного ответа человеческим организмом. Была также выстроена шкала полигенного риска тяжести течения COVID, которая с точностью более 99% позволяла прогнозировать тяжёлую форму. Проведённые исследования, безусловно, создают основу для разработки средств защиты от COVID.

Для прогнозирования тяжёлых форм COVID разработан калькулятор, который с учётом паспортных данных, коморбидного состояния, огромного числа других факторов позволяет предсказывать течение болезни. Роль наследственности здесь составляет 20–25%. Но внутри этих 20–25% с высокой точностью (более 99%) можно предсказать, что в случае инфицирования человек будет болеть тяжело.

Позвольте очень коротко остановиться на трёх разработках агентства, касающихся этиотропного и патогенетического лечебных средств, а также вакцины.

Институт иммунологии ФМБА под руководством члена-корреспондента РАН М.Р. Хаитова разработал высокоспецифичный противовирусный препарат “Мир-19”, действие которого основано на механизме РНК-интерференции, то есть таргетном подавлении экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Этот подход является высокоспецифичным, низкотоксичным и биосовместимым. А уровень блокады экспрессии выше белков делает этот подход наиболее эффективным. В состав препарата входят малоинтерферирующие РНК, а также катионный дендримерный пептид, который обеспечивает адресную доставку препарата в верхние и нижние дыхательные пути. Научная группа М.Р. Хаитова спроектировала 15 тыс. последовательностей микро-РНК, из которых для синтеза отобрано 15 на основе сравнительного анализа теоретической эффективности, отсутствия гомологии с геномом человека и сходством с геномом SARS-CoV-2. Эти 15 последовательностей были изучены, из них выбрана одна наиболее эффективная, которая соответствует самому консервативному сайту генома вируса NPS12 или РНК-полимеразы. Важно отметить, что было проанализировано более 800 последовательностей геномов основных значимых линий SARS-CoV-2 — от уханьской до омикрона включительно, выявлена полная гомология “Мир-19” и последовательности мишеней без единой мутации, что делает этот препарат практически универсальным.

Результаты доклинических исследований были опубликованы в ведущем в мире журнале по иммунологии. Эти исследования доказали низкую токсичность и очень высокую противовирус-

ную активность “Мир-19” со снижением вирусной нагрузки в 10 тыс. раз на модели *in vitro*, а также с определённой протективностью на моделях *in vivo*. Первая фаза клинических исследований доказала хорошую переносимость и безопасность препарата. В настоящее время завершена вторая фаза, которая продемонстрировала высокостойкое преимущество этого средства по сравнению со стандартной терапией. Сейчас препарат проходит процедуру регистрации.

Экспериментальные исследования, проведённые в Научном центре биомедицинских технологий, которым руководит профессор В.Н. Каркищенко, доказали ключевую роль в гиперактивации иммунного ответа и в запуске цитокинового шторма высокомолекулярного гистонного ядерного белка, который находится в деацетилированном состоянии в ядре, но его ацетилирование приводит к выходу в цитоплазму, а затем к внеклеточной секреции. Внеклеточный белок является главным медиатором поздней стадии воспаления и одним из самых мощных провоспалительных цитокинов. Его естественным ингибитором является внутриклеточный сиртуин, или гистоновая деацетилаза.

Учёные Института биомедицинских систем и биотехнологий разработали препарат лейтрагин, агонист дельта-опиоидных рецепторов, который увеличивает экспрессию сиртуина и таким образом приостанавливает развитие последующих воспалительных реакций. Доклинические исследования подтвердили высокую эффективность препарата в снижении и профилактике воспалительного ответа, а также его протективность и безопасность. Клинические исследования показали, что при своевременном применении данного препарата возможна профилактика последующего утяжеления заболевания и летальности, подтверждено достоверное снижение госпитализации тяжёлых больных в 1.5 раза. Препарат зарегистрирован для пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID.

Хотелось бы отметить, что огромную роль в сдерживании эпидемии новой коронавирусной инфекции сыграли вакцины первого поколения, действие которых преимущественно направлено на выработку вирус-нейтрализующих антител против эпитопов S-белка. Вместе с тем накопление данных об активном мутировании S-белка, в том числе в рецептурном домене, вызвало озабоченность международного экспертного сообщества в плане последующей эффективности и даже безопасности этих вакцин. Был сделан вывод о том, что необходимо искать альтернативные варианты, создавать вакцины, которые вызывают активность разных ветвей иммунитета с потенциальным протективным действием.

Санкт-Петербургский институт вакцин и сывороток ФМБА под руководством В.П. Трухина и С.А. Ракелова разработал инновационную вакцину на основе рекомбинантного нуклеокапсидного белка. N-белок является самым иммуногенным с точки зрения клеточного и гуморального ответов с ранних стадий заболевания. Это высококонсервативный белок, который не только практически идентичен штаммам SARS-CoV-2, но имеет более 92% гомологии с другими бета-коронавирусами. Доклинические исследования подтвердили высокую иммуногенность вакцины “Конвасэл”, а также её протективность, имея в виду профилактику морфологических изменений в лёгочной ткани у экспериментальных животных, отсутствие аллергенности и других выраженных побочных эффектов. Основные механизмы действия “Конвасэл” — выработка специфиче-

ского клеточного иммунного ответа, поляризованного по Th1-траектории, выработка фенотипа центральных клеток памяти, развитие антителозависимой цитотоксичности и антителозависимого внутриклеточного нейтрализующего ответа. 19 июля начаты клинические исследования объединённых первой и второй фазы этой вакцины.

В рамках Года науки и технологий в Санкт-Петербургском институте вакцин и сывороток в сентябре сдан цех рекомбинантных препаратов, который соответствует самым строгим критериям, полностью гарантирует чистоту белка и антигена, качество и безопасность продукта, обеспечивает возможность масштабирования производства конечного продукта, а при необходимости — пере-профилирования на другие рекомбинантные препараты.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ДОКЛАД ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ ОБРАЗОВАНИЯ  
О.Ю. ВАСИЛЬЕВОЙ

*Ключевые слова:* пандемия COVID-19, Российская академия образования, учебные заведения, дистанционное обучение, экспертиза электронных обучающих средств, школьная медицина.

DOI: 10.31857/S0869587322070210

Пандемия серьёзнейшим образом отразилась на функционировании системы российского, и не только российского, образования. По данным Организации Объединённых Наций по вопросам науки и культуры (ЮНЕСКО), 100 стран во время первой волны пандемии закрыли учебные заведения всех уровней. Это беспрецедентное событие в истории человечества. Международная организация труда отмечает, что за время пандемии 70% молодых людей в возрасте от 18 до 24 лет, которые учились или сочетали учёбу с работой, пострадали от закрытия школ, вузов, колледжей и центров профессиональной подготовки. По мнению 65% молодых людей, при переходе с очного обучения на онлайн-формат они стали получать значительно меньше знаний. Уже появился новый термин — он сейчас в ходу в педагогических науках, — который характеризует молодую когорту последних двух лет — “поколение карантина”.

Что касается Российской Федерации, то в конце марта 2020 г. учебные заведения перешли на полный карантин, который продлился до 11 мая 2020 г. В отдельных регионах карантинные меры применяются и сегодня. Понятно, что эта ситуация выдвигает на первый план ряд вопросов: важно понять, готова ли система образования совершить массовый переход на дистанционные формы обучения; как это может отразиться на физическом и психологическом здоровье учащихся, учителей и преподавателей; что придётся изменить в системе подготовки школьных учителей и вузовских работников; какие последствия такой переход повлечёт за собой как для учащихся, так и для населения страны в целом.

В новых условиях перед Российской академией образования встала задача экспертизы электронных ресурсов, которыми пользуются сегодня учащиеся школ и студенты. Экспертиза учебников в традиционном бумажном виде проводится достаточно качественно. А вот механизм экспертизы электронных обучающих средств пока не сложился. Здесь мы можем полагаться только на добросовестность администраторов сетевых площадок, наличие времени у педагогов, которые

могут проверить контент. С этим столкнулся весь мир.

Надо сказать, что в условиях избытка информации роль экспертизы выходит на первый план. Научность, понимаемая как истинность, объективность и непредвзятость, занимала едва ли ни самое высокое место в иерархии социальных ценностей. Однако в последнее десятилетие понятие “эксперт” стало чем-то другим. Сегодня среди вузовского сообщества приобрёл популярность термин “экспертотократия”, а нашу эпоху обозначают как экспертотократическую. Дело в том, что теперь эксперты не только готовят решения, но легитимируют их в публичном пространстве, выступая на телевидении, в других СМИ. На этом фоне изменилась экспертная функция. Вместо профессиональной научной экспертизы на первый план выдвигаются так называемые профессиональные компетенции. Более того, возникла такая тенденция, как стремление экспертов заменить собой учёного-исследователя. Это стало особенно заметно в ковидные два года, когда разве что только ленивый не представлял себя экспертом по контенту цифрового обучения. Сейчас одна из важнейших задач для РАО — повернуть ситуацию таким образом, чтобы наладить научную экспертную оценку цифрового контента.

Упомяну несколько исследований, которые проводились нашими учёными во время пандемии, тем более что первые исследования о переходе школьников на дистант появились именно в РАО.

Федеральный институт развития образования проводил опрос в 72 регионах страны. Оказалось, что массовый переход на дистанционное обучение в связи с карантинными мерами для большинства школ страны стал абсолютно новой реальностью. В 60% российских школ (из 40 тыс.) ранее никогда не практиковали дистанционное обучение, и учителя не обладают таким опытом. 70% участников опроса указали на дисбаланс между необходимыми условиями, которые, по их мнению, должны быть созданы в школах, и реальной ситуацией. Работать в два пандемийных

года смогли лишь 24% наших учителей. При том что оборудование для дистанционного обучения сегодня есть более чем в 60% школ.

Исследование позволило нарисовать картину типичной жизни семьи в пандемию. В 97% семей родители включились в образовательный процесс, только 14% семей сумели создать благоприятную психологическую атмосферу для дистанционного обучения. И это, как и ряд многих других факторов, оказало влияние на здоровье детей, в том числе дошкольников (это первая ступень образования). До пандемии дошколята проводили у экрана 24 часа в неделю, в период пандемии это время увеличилось на 8 часов. Кроме того, учёные РАО отмечают снижение темпа психического развития детей. В исследовании участвовали 600 детей с перерывом в один год — до пандемии и через год после её начала. За этот год оценивался прогресс каждого ребёнка по ряду показателей эмоционального и когнитивного развития. Вывод неутешительный. В пандемический год прогресс детей оказался значительно меньше, чем за аналогичный период до наступления кризиса, снизился темп эмоционального, регуляторного и когнитивного развития.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют определить, каким аспектам при домашнем обучении требуется уделять особое внимание.

Что касается физического развития, то общеизвестно, что в эпоху цифровых технологий существенно повышается нагрузка на весь организм, особенно на зрение. В качестве меры профилактики рекомендуется рациональное дозирование времени при работе с электронными средствами обучения. На персональном компьютере и ноутбуке ученикам 1–2 классов можно заниматься 20 минут в день, 3–4 классов — 25 минут, 5–9 классов — 30 минут, 10–11 классов — 35 минут. Это рекомендации санитарно-эпидемиологических правил и норм в допандемийную эпоху. Понятно, что в случае дистанционного обучения эти нормы неприменимы, потому что всё основное время дети проводят в Интернете. Даже дошколята в пандемийный год проводили у компьютера 32 часа в неделю. А ведь по данным Роспотребнадзора, полученным в допандемийный период, от 30 до 50% школьников приобретают близорукость ко времени окончания школы и навсегда остаются в очках. Как отразилось дистанционное обучение на зрении детей, позволят выяснить только лонгитюдные исследования, которые ведутся в РАО.

Мы столкнулись ещё с одной очень важной проблемой. Дело в том, что среди уставных задач Российской академии образования присутствует наука о гигиене школьников. Однако оказалось, что число медицинских работников в школе сни-

жается на протяжении многих лет. Сейчас в 40 тыс. школ работает 17 250 медицинских работников и 26 056 медицинских кабинетов. И это на 17 млн школьников. 40 лет назад медкабинеты были практически в каждой школе. В них делали не только прививки, но и оказывали другую помощь, даже стоматологическую. По планам программы “Десятилетие детства”, принятой в 2021 г., необходимо вновь разработать стандарт школьных медицинских кабинетов и школьных аптек. Главный вопрос сейчас — кто в этих кабинетах будет работать. В России 100 тыс. детских садов и школ вместе взятых, в то время как педиатров ровно в 2 раза меньше.

Но выход есть. Принято очень правильное решение о бакалавриате по школьной медицине. Уже подготовлен профессиональный стандарт: бакалавриат будет готовить средних медицинских работников с высшим образованием, программа обучения которого включает в себя знания по гигиене детей и подростков. Профстандарт сегодня называется так: “специалист по оказанию медицинской помощи несовершеннолетним учащимся образовательных организаций” (утверждён Минюстом 28 августа 2020 г.). К настоящему времени уже прошли первые выпуски таких специалистов. В средней школе, в которой обучаются 700–800 учеников, в день обращаются в медицинский кабинет 25–30 раз. Это может быть начало простудных заболеваний, аллергические реакции, незначительные травмы и многое другое. Поэтому сейчас очень важно понять, какой специалист по школьной медицине и какого уровня нужен школе. Мы убеждены, что эта работа по плечу и среднему медицинскому персоналу.

Есть ещё один очень важный аспект этого вопроса. Помимо физического здоровья школьников, родителей и учителей, вызывают озабоченность серьёзные проблемы психологического порядка. Как считают исследователи, психологическое здоровье людей — интегральный показатель психосоциального благополучия общества в целом. Что касается пандемии, то её психологические последствия едва ли не значительнее, чем медицинские. Приведу примеры.

Сотрудники Российской академии образования провели исследования по выявлению субъективных трудностей при переходе детей на дистанционное обучение. В эксперименте участвовало 5 тыс. учащихся городских (52%) и сельских (48%) школ в возрасте от 13 до 18 лет. Исследования проводились в период распространения коронавирусной инфекции и соответствующих ограничений. Результаты исследования показали, что 62% учащихся понимали опасность инфекции, причём 37% очень боялись заразиться. Только 18% детей искренне считали, что коронавирус — это миф. Большая группа детей (43%) отметила,

что размышления о коронавирусе вызывают у них сильное чувство тревоги, 19% — что вспышка пандемии негативно повлияла на их психологическое здоровье. Большинство учащихся (68%) подержали все ограничения, которые были введены в стране в связи с пандемией.

По нашим данным, переход на дистант явился дополнительным стрессовым фактором для всех субъектов образовательного процесса. 48% школьников стали больше уставать, 51% — страдают от нехватки общения с одноклассниками и учителями, 35% считают, что сложно изучать материал самостоятельно, 26% отмечают, что сложно удерживать внимание при такой форме обучения. Другой важной задачей этого проекта стало изучение проблем, связанных с психологическим здоровьем. Для оценки использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессий, специально разработанная для измерения уровня тревоги и депрессии, которую испытывает человек. Как оказалось, в условиях удалённого обучения 20% детей переживают очень высокий стресс, 14% — состояние тревоги.

Что касается учителей, то 79% из них при дистанционном обучении ощущают дискомфорт. В то же время практически все учителя (90%) отметили, что руководство школы обеспечило возможность перехода на дистант, информировало сотрудников о том, как работать в таких условиях. Несмотря на это, 76% педагогов стали больше уставать, чем при традиционной форме обучения. В целом отношение взрослых к онлайн-образованию оказалось достаточно сдержанным: 64% педагогов считают, что оно никогда не заменит традиционных форм и не принесёт пользы; по мнению 33%, в будущем онлайн-методы можно будет интегрировать в традиционное образование; сторонников полного перехода на дистанционные методы оказалось всего 2%; 81% учителей назвали дистанционное обучение неудобным для учеников. Такие же данные были получены в Италии и Испании. Однако нельзя не признать, что пандемия послужила стимулом для инноваций в сфере образования, толчком для дальнейшего развития педагогической науки.

Система образования сумела подстроиться под изменения, хотя адаптация проходила с большими трудностями. Чтобы избежать сбоев системы, РАО предлагает осуществить ряд мер.

Первое. Необходимо обобщить данные исследователей из разных областей, которые изучали ситуацию с ковидом. При этом нужно думать о повышении качества сбора данных и средств мониторинга в сфере образования. Здесь велика роль научной экспертизы.

Второе. Информационная среда в современном образовании требует новой дидактики. Следует разработать теоретико-методологическое обоснование становления и развития дидактики цифровой трансформации. Сегодня её просто нет.

Третье. Особенно внимательно нужно подходить к возможности адаптации единого государственного экзамена под разнообразные непредвиденные ситуации, в том числе эпидемии. Необходимо прописать чёткий алгоритм действий при возможных сбоях в образовательном процессе, потому что оценка его результата должна быть обязательной.

Четвёртое. Надо создать алгоритм действий по внедрению в учебный процесс альтернативных методов обучения.

Пятое. Необходимо продумать систему индивидуальной поддержки учеников, а также более чёткие механизмы контроля образовательного процесса.

Шестое. Важно думать о повышении уровня согласованности и гибкости в отношении разных типов и ступеней обучения и профессиональной подготовки.

И, наконец, последнее: нужно устранить барьер для доступа учащихся и учителей к электронным ресурсам, одновременно создавая условия для экспертизы содержания онлайн-учебников и другого образовательного контента.

Главная задача всего образовательного сообщества сегодня — добиться того, чтобы кризис в образовании, если вдруг он случится, не превратился в поколенческую катастрофу.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ВАРИАНТ “ОМИКРОН” ВИРУСА SARS-COV-2  
КАК ДОМИНАНТНЫЙ АГЕНТ НОВОГО ПОДЪЁМА ЗАБОЛЕВАНИЯ  
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

© 2022 г. Г. Г. Онищенко<sup>a,\*</sup>, Т. Е. Сизикова<sup>b,\*\*</sup>, В. Н. Лебедев<sup>b,\*\*\*</sup>, С. В. Борисевич<sup>b,\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>b</sup>48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации,  
Сергиев Посад, Россия

\*E-mail: onischenko@duma.gov.ru

\*\*E-mail: 48cnii@mail.ru

\*\*\*E-mail: 48cnii@mail.ru

\*\*\*\*E-mail: 48cnii@mil.ru

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

После доработки 15.03.2022 г.

Принята к публикации 05.04.2022 г.

За два года, прошедших после объявления 11.03.2020 г. ВОЗ пандемии нового коронавирусного заболевания COVID-19, в мире выявлено свыше 460 млн случаев заболевания, из которых свыше 5 млн завершились летальным исходом. В ходе естественной эволюции возбудителя COVID-19 возникают доминирующие варианты, обуславливающие большую часть новых случаев заражения. ВОЗ постоянно проводит мониторинг мутаций коронавируса, которые потенциально представляют эпидемическую опасность. В настоящее время изменённые варианты вируса SARS-CoV-2 ВОЗ разделяет на “вызывающие опасение” (англ. VOC – *variants of concern*) и варианты интереса (англ. VOI – *variants of interest*). В обозначенную ВОЗ группу вариантов, “вызывающих опасение”, входят потенциально наиболее опасные линии, которые характеризуются комплексом новых свойств. В эту группу включён и вариант “омикрон”, который стал доминантным агентом новой волны пандемии COVID-19.

Целью настоящей работы является анализ характеристик штамма “омикрон” вируса SARS-CoV-2 доминантного агента новой волны пандемии COVID-19. Рассмотрены предполагаемый механизм происхождения варианта “омикрон”, его географическое распространение, особенности вызываемого им заболевания и отличительные признаки от заболеваний, вызываемых вариантом “дельта” и исходным уханьским штаммом вируса SARS-CoV-2, мутации варианта “омикрон” по сравнению с родительским штаммом вируса SARS-CoV-2, генетическая изменчивость варианта “омикрон”, эпидемиологические характеристики вызываемого им заболевания. Особое внимание уделено оценке профилактической и лечебной эффективности существующих медицинских средств защиты против COVID-19 в отношении штамма “омикрон”.

**Ключевые слова:** COVID-19, вирус SARS-CoV-2, вариант “омикрон”, мутации, эпидемиологические характеристики заболевания, вакцинация, медицинские средства защиты, профилактическая и лечебная эффективность.

DOI: 10.31857/S0869587322070131

ОНИЩЕНКО Геннадий Григорьевич – академик РАН, заведующий кафедрой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. СИЗИКОВА Татьяна Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник 48 ЦНИИ МО РФ. ЛЕБЕДЕВ Виталий Николаевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник 48 ЦНИИ МО РФ. БОРИСЕВИЧ Сергей Владимирович – академик РАН, начальник 48 ЦНИИ МО РФ.

Характерная особенность пандемии COVID-19 – появление в ходе естественной эволюции возбудителя доминирующих вариантов, с которыми связана большая часть новых случаев заражения. В настоящее время ВОЗ разделяет изменённые варианты вируса SARS-CoV-2 на две группы: “вызывающие опасение” (*variants of concern*) – в неё входят наиболее опасные в эпидемическом

плане варианты, и “варианты интереса” (*variants of interest*) — в неё входят потенциально опасные линии, характеризующиеся комплексом новых свойств.

В группу “вызывающих опасение” до конца ноября 2021 г. включались линии “альфа” (первые выделена в Великобритании), “бета” (первые выявлена в ЮАР), “гамма” (первые выявлена в Бразилии) и “дельта” (первые выявлена в Индии) вируса SARS-CoV-2. Из этих линий только вариант “дельта” являлся доминирующим вариантом вируса SARS-CoV-2 во всём мире<sup>1</sup>.

22 ноября 2021 г. в ЮАР и Ботсване на основе образцов, собранных 11–16 ноября [1, 2], был впервые обнаружен вариант B.1.1.529 вируса SARS-CoV-2. В дальнейшем удалось установить место и дату сбора первого образца, в котором был выявлен вариант B.1.1.529 — ЮАР, 8 ноября 2021 г. [3, 4]. Ретроспективные исследования показали, что более 70% клинических проб, собранных в провинции Гаутенг (ЮАР) в период с 14 по 23 ноября, содержали вариант B.1.1.529.

26 ноября 2021 г. ВОЗ присвоила варианту B.1.1.529 статус “вызывающий опасения” и назвала его “омикрон”. Основанием отнесения варианта B.1.1.529 к группе “вызывающих опасения” стало необычно большое количество мутаций, в том числе в структурном S-белке, являющемся основной мишенью для медицинских средств защиты (МСЗ) с разным механизмом действия. Возможные последствия мутаций в то время (конец ноября 2021 г.) были ещё не определены [5, 6]. Согласно проекту GISAID, варианту B.1.1.529 присвоен идентификатор clade GR/484A [7], проекту Nextstrain — идентификатор clade 21K [8]. К началу 2022 г. вариант B.1.1.529 был выявлен уже в 135 странах [9, 10]. Заболеваемость достигла рекордного уровня за всё время пандемии COVID-19, за неделю с 5 по 12 января выявлено более 15 млн новых случаев заболевания<sup>2</sup>.

Цель настоящей работы — анализ характеристик варианта “омикрон” вируса SARS-CoV-2 доминантного агента пятой волны пандемии COVID-19. Будут рассмотрены: предполагаемый механизм происхождения варианта “омикрон”; его географическое распространение; особенности вызываемого им заболевания и отличительные признаки от заболеваний, вызываемых вариантом “дельта” и исходным уханьским штаммом вируса SARS-CoV-2; мутации варианта “омикрон” по сравнению с родительским штаммом вируса SARS-CoV-2; генетическая изменчивость варианта “омикрон”; эпидемиологические характеристики заболевания, вызываемого вариантом

“омикрон”. Особое внимание уделено оценке профилактической и лечебной эффективности существующих МСЗ против COVID-19 в отношении вызываемого вариантом “омикрон” заболевания.

При рассмотрении предполагаемого механизма происхождения варианта “омикрон” мы будем исходить из принципа монофилетичности, согласно которому указанный вариант возник в одно время, в одном месте, от вполне определённого предшественника, которым являлся один из ранее возникших вариантов вируса SARS-CoV-2. Поскольку к предполагаемому времени возникновения варианта “омикрон” доминирующим агентом пандемии COVID-19 повсеместно являлся вариант “дельта”<sup>3</sup>, подавляющая часть мутаций этого штамма (по сравнению с исходным уханьским штаммом вируса SARS-CoV-2) сохранилась и у варианта “омикрон”. Именно вариант “дельта”, с большой долей вероятности является исходным родительским штаммом для омикрона.

Вопрос о механизме происхождения варианта “омикрон” следует рассматривать в контексте с возникновением других штаммов вируса SARS-CoV-2, отнесённых ВОЗ к категории “вызывающих опасения”.

Для объяснения происхождения варианта “омикрон” в настоящее время рассматриваются четыре основные гипотезы.

1. Вариант “омикрон” (подобно варианту “альфа”) возник в результате множественных пассажей возбудителя COVID-19 в макроорганизме с ослабленным иммунитетом, например, у ВИЧ-инфицированного<sup>4</sup>.

2. Омикрон является продуктом генетического взаимодействия варианта “дельта” с другим возбудителем острого респираторного вирусного заболевания. Эта гипотеза опирается на то, что некоторые фрагменты генетической последовательности омикрона, не встречающиеся ни в одной из более ранних версий вируса SARS-CoV-2, выявлены во многих других вирусах, вызывающих острые респираторные заболевания<sup>1,5</sup>.

3. Омикрон возник в результате пассажа через промежуточного хозяина, которым могли быть заразившиеся коронавирусной инфекцией от человека грызуны. Новый вариант, которым впоследствии заразились люди, является результатом адаптивных мутаций [11]. Данное предположение обосновывается тем, что содержащаяся в S-белке

<sup>1</sup> SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions”. cdc.gov. Centers for Disease Control and Prevention. 18 June 2021

<sup>2</sup> <https://gogov.ru/covid-v-stats/world>

<sup>3</sup> [https://www.forbes.ru/newsroom/obshchestvo/432815-voz-nazvala-delta-shtamm-koronavirusa-samym-smertonosnym-ego-variantom?utm\\_source=yxnews&utm\\_medium=desktop&utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fyan-dex.ru%2Fnews%2Fsearch%3Ftext%3D](https://www.forbes.ru/newsroom/obshchestvo/432815-voz-nazvala-delta-shtamm-koronavirusa-samym-smertonosnym-ego-variantom?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyan-dex.ru%2Fnews%2Fsearch%3Ftext%3D)

<sup>4</sup> [https://who\\_covid19/2021/11/27/?utm\\_source](https://who_covid19/2021/11/27/?utm_source)

<sup>5</sup> [https://who\\_covid19/2021/12/15/iskust/?utm\\_source](https://who_covid19/2021/12/15/iskust/?utm_source)

варианта “омикрон” мутация N501Y обуславливает повышенную инфекционность вируса SARS-CoV-2 для мышиных моделей [12].

4. Вариант “омикрон” мог возникнуть из-за проводимого в ЮАР массового лечения больных COVID-19 плазмой реконвалесcentов. При этом вполне вероятен скрининг спонтанно возникших антигенно изменённых вариантов вируса SARS-CoV-2, потенциально способных преодолевать специфический иммунитет<sup>6</sup>.

С нашей точки зрения, наиболее правомочной выглядит первая из рассмотренных гипотез. Большое количество мутаций в последовательности варианта “омикрон” является следствием многочисленных мутаций в организме ВИЧ-инфицированного, получающего достаточную для выживания медицинскую помощь [13]. В этом плане неслучайным выглядит и само место появления варианта “омикрон” — ЮАР, в которой ВИЧ-инфицированные составляют более 20% населения [14].

Проведём параллели с вариантом “альфа” (B.1.1.7) вируса SARS-CoV-2, который предположительно возник вследствие пассажиров в организме больного COVID-19 с иммунодефицитным состоянием, при лечении которого использовали препараты на основе ВНА (вируснейтрализующие антитела) и химиопрепараты, относящиеся к классу аномальных нуклеозидов. Данный вариант также характеризовался повышенной трансмиссивностью (приблизительно на 70%) по сравнению со штаммами, относящимися к другим кладам возбудителя COVID-19. При этом у варианта “альфа” не выявлено повышения степени тяжести заболевания по сравнению с другими выявленными к тому времени (ноябрь 2020 г.) штаммами, относящимися к кластеру D614G [15, 16]. Более того, некоторые мутации вне S-белка (например, делеция Q27 стор в ORF 8) ассоциированы с более мягким протеканием заболевания [17].

Исходным родительским штаммом для варианта “омикрон” является вариант “дельта” (наиболее вирулентная для человека линия вируса SARS-CoV-2), появление которого предположительно может быть связано со спонтанными мутациями вируса SARS-CoV-2 при трансмиссии среди бездомных людей в Индии (при отсутствии лечения, профилактической и плановой медицинской помощи). Возникший мутант вируса характеризовался повышенной заразностью, изменением симптоматики заболевания и повышением его летальности (по сравнению с прототипным уханьским штаммом) [18]. Среди известных вариантов вируса SARS-CoV-2 омикрон не имеет равных по скорости расширения ареала.

Первым местом обнаружения варианта “омикрон” за пределами первоначального эпидемического очага стал Гонконг (24 ноября 2021 г.). 25 ноября подтверждённый случай заболевания, вызванного вариантом “омикрон”, установлен в Израиле. Заболевшим был путешественник, возвращавшийся из Малави [19]. 26 ноября первый случай заболевания, вызванного вариантом “омикрон”, был выявлен в Бельгии [20], 27 ноября — в Великобритании, Германии, Италии [21]. 28 ноября в Нидерландах было подтверждено сразу 13 случаев среди авиапассажиров, прибывших из Южной Африки 26 ноября<sup>7</sup> [22], а позднее ещё пять случаев среди этой группы пассажиров [23].

Количество подтверждённых случаев COVID-19, вызванных омикроном, отражает как реальный уровень заболеваемости, так и интенсивность использования при проведении диагностики не только молекулярно-биологических (различные варианты ПЦР), но и молекулярно-генетических (секвенирование генома) методов [24]. Большинство тест-систем, используемых для проведения диагностики COVID-19, позволяют провести идентификацию возбудителя не на штаммовом, а на видовом уровне. Поэтому, например, данные по США, где официально суммарно подтверждено только 95217 случаев заболевания, вызванного вариантом “омикрон” (на фоне уровня заболеваемости, измеряемого в сотни тысяч новых случаев за сутки), выглядят явно заниженными.

Симптомы COVID-19, вызванного омикроном, как и вызванного другими вариантами вируса SARS-CoV-2, варьируют от лёгких симптомов до тяжёлого течения заболевания [25, 26]. Наиболее часто встречающиеся симптомы — головная боль, потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агусия), заложенность носа, насморк, кашель, боль в мышцах, боль в горле, лихорадка, диарея и затруднённое дыхание [26]. Эти симптомы подразделяются на три общих кластера: кластер респираторных симптомов, кластер миалгии и артралгии, кластер симптомов поражения пищеварительной системы [27–29]. В целом можно констатировать, что симптомы заболевания, вызванного омикроном, существенно не отличаются от таковых для других вариантов вируса SARS-CoV-2 [30]. Исследования, проведённые в центрах по контролю и профилактике заболеваний США — CDC (Centers for Disease Control and Prevention) за период с 1 по 7 декабря 2021 г. [31] и позднее в Англии (25 декабря 2021 г.) [32], показали, что наиболее часто регистрируемыми симптомами были кашель, усталость и заложенность носа или насморк, чихание и боль в горле. Эти симптомы не позволяют провести дифференциацию ни от других вариантов возбудителя COVID-19, ни от других возбудителей респираторных вирусных заболеваний.

<sup>6</sup> <https://iz.ru/1256535/2021-11-29/omikron-mog-vozniknut-iz-za-lecheniia-bolnykh-covid-19-plazmoi-perebolevshikh>

<sup>7</sup> Actuele informatie over COVID-19 / RIVM.



Единственным возможным отличительным признаком заболевания, вызванного вариантом “омикрон”, является повышенное потоотделение в ночное время, хотя не исключено, что этот симптом связан с применением жаропонижающих средств [33].

Средняя продолжительность инкубационного периода при COVID-19 составляет от четырёх до пяти суток, варьируя от двух до семи суток [34]. Для заболевания, вызванного омикроном, характерен более короткий инкубационный период (2–5 суток) [35], более того, установлено, что человек, контактировавший с инфицированным омикроном, уже через сутки способен к трансмиссии вируса. Причина этого — значительно более высокая, чем у других вариантов возбудителя COVID-19, скорость репродукции на слизистых оболочках верхних дыхательных путей<sup>8</sup>.

Рассмотрим мутации варианта “омикрон” по сравнению с исходным уханьским вариантом вируса SARS-CoV-2, в отношении которого принято указывать различия, возникшие в ходе генетической эволюции (табл. 1). Особо важное значение имеют мутации структурного S-белка, изменяющие его антигенную структуру и сродство с рецептором ACE2 [38].

Филогенетические исследования позволяют установить недавнее происхождение варианта “омикрон”. С помощью метода молекулярных часов установлено, что расхождение вариантов “дельта” и “омикрон” произошло в конце сентября — начале октября 2021 г. [39]. Согласно расчётам, к ноябрю 2021 г. вариант “омикрон” уже стал доминирующим в ЮАР [40].

В настоящее время у варианта “омикрон” установлены три сублинии — BA.1/B. 1.1.529.1, BA.2/B. 1.1.529.2 и BA.3/B. 1.1.529 [41]. Дифференциация указанных сублиний может быть проведена с помощью секвенирования гена S-белка. Сублиния BA.2/B. 1.1.529.2 отличается от стандартной сублинии BA.1/B. 1.1.529.1 отсутствием характерной делеции (del 69–70). Именно на обнаружение данной делеции ориентирован ряд разработанных к настоящему времени ПЦР тест-систем, что позволяет провести с их помощью дифференциацию от исходного уханьского штамма как варианта “омикрон”, так и варианта “альфа” вируса SARS-CoV-2. В результате возникает потенциальная опасность ложноотрицательных результатов при выявлении линии BA.2/B. 1.1.529.2 с помощью такого рода тест-систем [42].

Одним из лидеров по количеству подтверждённых случаев заболевания, вызванного омикроном, является Дания. Вероятная причина этого — использование в этой стране для диагностики количественной ПЦР, предназначенной

для выявления изменений в гене S-белка вируса SARS-CoV-2, приводящим к мутациям — del 69–70, E484K, L452R и N501Y [43]. С помощью этой тест-системы возможно определение варианта “дельта”, содержащего мутацию L452R, но не N501Y [44, 45]. Дифференциация сублинии BA.3/B. 1.1.529 не представляет особых проблем, так как её S-белок, как и соответствующий белок прототипной сублинии BA.1/B. 1.1.529.1, содержит делецию del 69–70 [41, 45].

Как отражаются приведённые выше мутации варианта “омикрон” на такие основные его характеристики, как уровень заразности и тяжесть вызываемого заболевания?

Имеющиеся на настоящее время данные показывают, что заразность омикрона существенно выше, чем других вариантов вируса SARS-CoV-2. Появление омикрона в каком-либо регионе сопровождается резким всплеском заболеваемости. В качестве примера рассмотрим данные по заболеваемости COVID-19 в США и Великобритании за период с 01.11.2021 г. по 15.01.2022 г. (включающий вероятные даты появления и начала распространения омикрона), взятые с пятнадцатисуточным интервалом (табл. 2). Как следует из представленных данных, в США и Великобритании — странах, большая часть населения которых прошла вакцинацию, за указанный период наблюдался резкий всплеск заболеваемости COVID-19, наиболее вероятной причиной которого стало распространение варианта “омикрон”. В некоторых регионах Великобритании время удвоения заболеваемости составляло менее двух суток [46].

В России, в которой омикрон становится ведущим агентом пятой волны эпидемии COVID-19, при декларируемом показателе коллективного иммунитета, превышающем 60%<sup>9</sup>, удвоение числа подтверждённых случаев заболевания произошло за неделю (с 9 по 16 января 2022 г.).

По имеющимся к настоящему времени данным, по тяжести вызываемого заболевания вариант “омикрон” уступает варианту “дельта” (риск госпитализации снижается примерно на 41%) [47]. Однако значительно более высокая заразность омикрона, вероятно, не позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения ввиду резкого роста числа случаев заболевания. Основная нагрузка на систему здравоохранения при возникновении вспышки опасного инфекционного заболевания связана с госпитализацией нуждающихся в ней пациентов. При использовании для расчёта необходимого объёма госпитализации в сутки используют формулу:

$$N_{\text{госп}} = N_i d_{\text{госп}} \quad (1)$$

<sup>8</sup> <https://ria.ru/20220114/omikron-1767905070.html>

<sup>9</sup> <https://стопкоронавирус.пф/information>

**Таблица 1.** Мутации варианта “омикрон” вируса SARS-CoV-2 по сравнению с исходным уханьским вариантом [36, 37]

Ген	Белок	Мутация
ORF1ab	nsp3	K38R
		V1069I
		del 1265
		L1266I
		A1892T
	nsp4	T492I
	nsp5	P132H
	nsp6	del 105–107
		A189V
	nsp12	P323L
	nsp14	I42V
S	S	A67V
		del 69-70
		T95
		G142D
		del 143-145
		DEL211
		L212I
		Ins 214-216 EPE
		G339D
		S371L
		S373P
		S375F
		K417N
		N440K
		G446S
		S477N
		T478K
		E484A
		Q493R
		G496S
		Q498R
		N501Y
		Y505H
		T547K

Таблица 1. Окончание

Ген	Белок	Мутация
		D614G
		H655Y
		N679K
		P681H
		N764K
		D796Y
		N856K
		Q954H
		N969K
		L981F
E	E	T9I
M	M	D3G
		Q19E
		A63T
N	N	P13L
		del 31-33
		R203K
		G204R

Примечание: del – делеция, ins – вставка, note del – deletion, ins – insert.

где  $N_{\text{госп}}$  – необходимый объём госпитализации в сутки;

$N_i$  – общее число случаев заболеваний в сутки;

$d_{\text{госп}}$  – доля случаев заболеваний, требующих госпитализации.

**Таблица 2.** Возможное влияние варианта “омикрон” на заболеваемость COVID-19 в США и Великобритании за период с 01.11.2021 по 15.01.2022

Дата	Заболеваемость, человек в сутки	
	США	Великобритания
01.11.2021	31 693	40 077
15.11.2021	51 569	49 233
01.12.2021	141 738	39 716
15.12.2021	172 099	51 610
01.01.2022	160 940	162 572
15.01.2022	280 254	99 652

Источник: <https://gogov.ru/covid-19/world>

Отсюда следует, что при снижении риска госпитализации при заражении омикроном (по сравнению с вариантом “дельта”) на 40% максимальный прирост числа новых случаев, при котором ещё не требуется увеличение объёма госпитализации, не должен превышать 67%. Этот расчёт косвенно подтверждает оценка Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний от 15 декабря 2021 г., согласно которой распространение варианта “омикрон”, скорее всего, приведёт к увеличению числа госпитализаций и летальных исходов из-за экспоненциального роста случаев, вызванных повышенной трансmissивностью [48].

Следует ожидать, что последствия распространения варианта “омикрон” в конкретном регионе будут зависеть от ряда факторов, основными из которых следует считать реальный уровень коллективного иммунитета и средний возраст населения. После начала вспышки заболевания, вызванного омикроном в ЮАР, были высказаны предположения, что данный вариант – это возникший в ходе естественной эволюции ослабленный вариант вируса SARS-CoV-2, дальнейшее

**Таблица 3.** Влияние доминантного штамма вируса SARS-CoV-2 для первой–четвёртой волн эпидемии COVID-19 в России на летальность заболевания

Показатель	Значение показателя для волн эпидемии в России			
	1–2		3	4
Доминантный агент	Исходный вариант вируса SARS-CoV-2 (клад D614G)		Вариант “дельта”	
Начало волны вспышки	Март 2020 г.	Сентябрь 2020 г.	Июнь 2021г.	Сентябрь 2021 г.
Окончание волны вспышки	Сентябрь 2020 г.	Июнь 2021г.	Сентябрь 2021 г.	Январь 2022 г.
Продолжительность волны вспышки, сутки	179	273	99	116
Общее количество заболевших в ходе волны эпидемии	1 036 246	4 109 597	2 068 677	3 452 159
Максимальное количество заболевших в сутки	11 699	29 935	25 576	41 355
Общее количество погибших в ходе волны эпидемии	18 500	105 990	71 345	121 069
Максимальное количество погибших в сутки	232	669	820	1254
Летальность в ходе волны эпидемии, %	1.79	2.58	3.45	3.51

распространение которого приведёт к прекращению пандемии COVID-19. В самом деле, для одного и того же региона эпидемиологические показатели очередной волны пандемии зависели от доминантного штамма, что иллюстрирует сравнение показателя летальности для первой–четвёртой волн эпидемии COVID-19 в России (табл. 3). Имеющаяся на настоящее время информация позволяет предположить, что при резком повышении уровня заболеваемости показатель летальности в ходе пятой волны эпидемии COVID-19 в России будет ниже, чем в ходе третьей и четвёртой волн.

Развитие в ряде стран, на фоне уже проведённой массовой вакцинации, вспышек, доминантным агентом которых является омикрон, ставит вопрос об эффективности существующих вакцин по отношению к данному варианту [49]. Для наиболее широко используемых в мире при проведении иммунизации вакцин (BNT162b2 “Pfizer/BioNTech”, mRNA1273 “Moderna”, Johnson&Johnson, Гам-КОВИД-Вак (“Спутник V”), AZD1222 “AstraZeneca”, “Sinopharm”, CoronaVac “Sinovac”, “Novavax”) их защитную эффективность в ходе III фазы клинических исследований определяли в условиях, когда доминантным агентом был исходный штамм вируса SARS-CoV-2. Уже при возникновении варианта “дельта” было отмечено, что эффективность вакцин BNT162b2, mRNA1273 и AZD1222 несколько ниже по отношению к данному варианту по сравнению с вариантом альфа [50, 51].

Фармацевтическими компаниями “AstraZeneca”, “BioNTech”, “Moderna”, “Johnson & Johnson” проведено исследование эффективности разработанных ими вакцин по отношению к варианту “омикрон” в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Согласно данным разработчиков вакцин, срок их модернизации для повышения эффективности по отношению к штамму “омикрон” после проведения испытаний займёт примерно 100 дней [52]. Фармацевтическая компания “Novavax”, разработавшая субъединичную белковую вакцину, заявила о разработке модернизированного варианта вакцины против омикрона. Планируемый срок завершения исследований – 5–6 недель [53, 54]. Разработчик вакцины Гам-КОВИД-Вак (“Спутник V”) Национального центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, заявил, что модифицированная версия вакцины будет готова к массовому производству к середине января 2022 г. [55]. Фармацевтическая компания “Sinovac”, производящая инактивированную вакцину, заявила, что модернизирует свой продукт применительно к варианту “омикрон” и сделает его доступным через три месяца [56].

О сниженной эффективности существующих вакцин по отношению к варианту “омикрон” и о необходимости их модернизации свидетельствуют данные, представленные в таблице 4.

На основании представленных данных можно сделать вывод, что как для вакцины BNT162b2 “Pfizer/BioNTech”, так и вакцины mRNA1273 “Moderna” отмечено существенное снижение и

**Таблица 4.** Сравнительная защитная эффективность РНК-вакцин BNT162b2 “Pfizer/BioNTech” и mRNA1273 “Moderna” для профилактики COVID-19, вызванного вариантами “дельта” и “омикрон” [57]

Защитная эффективность (%) спустя...месяцев после заключительной иммунизации	Для вакцины BNT162b2 “Pfizer/BioNTech” по отношению к варианту		Для вакцины mRNA1273 “Moderna” по отношению к варианту	
	“дельта”	“омикрон”	“дельта”	“омикрон”
<1	87	55	87	37
1–2	81	16	82	30
2–3	73	9	72	4
3–5	54	–77	63	–39

Источники: <https://www.businesswire.com/news/home/20211208005542/en/>;  
[https://www. Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant](https://www.PfizerandBioNTechProvideUpdateonOmicronVariant)

защитной эффективности, и срока действия вакцинации по отношению к варианту “омикрон” по сравнению с вариантом “дельта”. Спустя 3–5 месяцев после проведённой иммунизации у вакцинированных выявлена повышенная восприимчивость к инфицированию. Это во многом объясняет факт ежедневной регистрации в США в конце 2021 — начале 2022 г. в среднем более 650 тыс. новых случаев заболевания, несмотря на то, что доля вакцинированных к тому времени уже превысила 74%<sup>10</sup>.

Прогнозная эффективность некоторых других классов МСЗ по отношению к заболеванию, вызванному вариантом “омикрон” вируса SARS-CoV-2, представлена в таблице 5.

Как следует из представленных данных, защитная эффективность различных видов медицинских средств защиты в первую очередь определяет структурный участок вириона, являющийся мишенью для этих средств. Примером является снижение вируснейтрализующей активности для моноклональных антител, мишенями для которых являются эпитопы, расположенные на S-белке (наиболее изменённом участке варианта “омикрон” по сравнению с исходным штаммом вируса SARS-CoV-2).

\* \* \*

Появившийся в ходе естественной эволюции вируса SARS-CoV-2 вариант “омикрон” (B.1.617) стал ведущим агентом новой волны пандемии COVID-19. Этот штамм отнесён ВОЗ к группе вариантов, “вызывающих опасения”. Основанием для этого решения стало необычно большое количество мутаций, в том числе в структурном S-белке. Наиболее вероятно, что омикрон возник

в результате множественных пассажей возбудителя COVID-19 в макроорганизме с ослабленным иммунитетом, например, у ВИЧ-инфицированного. Причиной его появления могло стать массовое использование в ЮАР для лечения больных COVID-19 плазмы реконвалесцентов.

Среди известных вариантов вируса SARS-CoV-2 омикрон не имеет равных по скорости расширения ареала. Симптомы COVID-19, вызванного этим штаммом как и другими вариантами вируса SARS-CoV-2, варьируют от лёгких до тяжёлых и существенно не отличаются от таковых для других штаммов вируса. Для заболевания, вызванного вариантом “омикрон”, характерен более короткий инкубационный период (2–5 суток), чем для других вариантов вируса. Большая часть мутаций омикрона по сравнению с исходным уханьским штаммом вируса SARS-CoV-2 расположена в RBD-участке S-белка.

Вариант “омикрон” имеет недавнее происхождение. С помощью метода молекулярных часов установлено, что вероятная дата расхождения дельты и омикрона — конец сентября — начало октября 2021 г. В настоящее время у варианта “омикрон” установлены три сублинии (BA.1/V. 1.1.529.1, BA.2/V. 1.1.529.2 и BA.3/V. 1.1.529). Дифференциация указанных сублиний может быть проведена с помощью секвенирования гена S-белка. Заразность штамма “омикрон” существенно выше, чем других вариантов вируса SARS-CoV-2. По тяжести вызываемого заболевания этот вариант уступает варианту “дельта” — риск госпитализации снижается примерно на 41%.

Существующие вакцины против COVID-19 показывают сниженную эффективность в отношении штамма “омикрон”. Однако индуцируемый ими иммунный ответ защищает если не от заражения, то от развития тяжёлой формы заболевания, требующий госпитализации. Наиболее

<sup>10</sup><https://gogov.ru/covid-19/world>

**Таблица 5.** Прогнозная эффективность специфических и неспецифических МСЗ различных классов по отношению к заболеванию, вызванному вариантом “омикрон” вируса SARS-CoV-2

Класс МСЗ	Препараты, в отношении которых установлена профилактическая и лечебная эффективность в отношении COVID-19, вызванного исходным вариантом вируса SARS-CoV-2	Профилактическая и защитная эффективность в отношении заболевания, вызванного вариантом “омикрон”
Препараты на основе ВНА	Плазма реконвалесцентов [58]	Поскольку установлено, что плазма реконвалесцентов не повышает выживаемость и не снижает потребность в искусственной вентиляции лёгких, ВОЗ не рекомендует её использование*
	Моноклональные антитела (МКАт) VIR-7831 (сотровимаб) и VIR-7832 [59]	МКАт VIR-7831 и МКАт VIR-7832 нейтрализовали вариант “омикрон” с 2–3-кратным снижением эффективности [60]. Для многих других МКАт и их смесей установлено снижение специфической активности на 1–2 порядка и более по отношению к варианту “омикрон” по сравнению с прототипным штаммом вируса SARS-CoV-2 [61]
Малые интерферирующие РНК	МИР-19 [62]	Препарат, основанный на технологии малых интерферирующих РНК (миРНК), предположительно сохранит противовирусное действие за счёт блокирования гена, кодирующего РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) вируса SARS-CoV-2. Мутации в гене RdRp у варианта “омикрон” по сравнению с исходным штаммом не установлены
Химиопрепараты	Ремдесивир [цит. по 63] Фавипиравир [цит. по 63]	Сохранят эффективность ввиду неспецифического механизма действия

\*Источник: <https://www.who.int/news/item/07-12-2021-who-recommends-against-the-use-of-convalescent-plasma-to-treat-covid-19>

эффективные средства борьбы с распространением омикрона — быстрая модификация существующих вакцин и проведение в сжатые сроки массовой иммунизации, в том числе ранее вакцинированных и переболевших.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schrieber M. 16 December 2021. “The scientist in Botswana who identified omicron was saddened by the world’s reaction” // Goats and Soda. NPR (Archived from the original on 21 December 2021. Retrieved 17 December 2021).
2. Inside the South African lab that discovered Omicron // Africa news. 9 December 2021 (Archived from the original on 17 December 2021. Retrieved 17 December 2021).
3. Omicron becomes dominant variant in South Africa // The Guardian. 2 December 2021 (Archived from the original on 2 December 2021. Retrieved 2 December 2021).
4. SARS-CoV-2 Sequencing Update 1 December 2021 // South African National Institute for Communicable Diseases (Archived from the original on 1 December 2021. Retrieved 2 December 2021).
5. Torjesen I. 29 November 2021. “Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear” // BMJ. 375: n2943. doi:10.1136/bmj.n2943. ISSN 1756-1833. PMID 34845008. S2CID 244715303. (Archived from the original on 2 December 2021. Retrieved 2 December 2021).
6. Haseltine W.A. 2 December 2021. Omicron Origins // Forbes (Archived from the original on 3 December 2021. Retrieved 4 December 2021).

7. The unique mix of spike amino acid changes in Omicron GR/484A (B.1.1.529) is of interest as it comprises several that were previously known to affect receptor binding and antibody escape // GISAID.org. GISAID. 28 November 2021 (Archived from the original on 21 January 2021. Retrieved 28 November 2021).
8. Variant 21K (Omicron) appears to have arisen in November 2021, possibly in South Africa // CoVariants. 28 November 2021 (Archived from the original on 28 November 2021. Retrieved 28 November 2021).
9. Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States”. WHO. 17 December 2021 (Archived from the original on 29 November 2021. Retrieved 19 December 2021).
10. Omicron Probably In Most Countries, Spreading At Unprecedented Rate: WHO”. NDTV. 15 December 2021 (Archived from the original on 20 December 2021).
11. *Wei C., Shan K.-J., Wang W. et al.* Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant *Journal of Genetics and Genomics* Available online 24 December 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.12.003> (Retrieved 19 December 2021).
12. *Starr T.N., Allison J.G., Hiltin S.K. et al.* Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptorbinding domain reveals constraints on folding of ACE2 binding // *Cell*. 2020/ № 182 (5). P. 1295–1310. e20.
13. The mystery of where omicron came from and why it matters. NPR. 1 December 2021 (Archived from the original on 9 December 2021. Retrieved 8 December 2021).
14. HIV and AIDS in South Africa. Avert. 21 July 2015 (Archived from the original on 16 October 2015. Retrieved 8 December 2021).
15. *Mousavizadeh L., Ghasemi S.* Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis // *J Microbiol Immunol Infection* 2021. 54 (2): 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
16. *Ashour H.M., Elkhatab W.F., Rahman Md.M. and Elshabrawy H.A.* Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks // *Pathogens*. 2020. 9:186.
17. *Gamage A.M., Tan K.S., Chan W.O.Y. et al.* Infection of human nasal epithelial cells with SARS-CoV-2 and 382-Nt deletion isolate lacking ORF8 reveals similar virus kinetics and host transcriptional profiles // *PLoS Pathogens*. 2020. 16(12): e1009130.
18. *Mishra S., Mindermann S., Sharma M. et al.* Changing composition of SARS-CoV-2 lineages and rise of Delta variant in England // *EClinical Medicine*. 2021. 39: 101064.
19. 4 verified for the new variant were discovered in the country M.ynet.co.il (in Hebrew). 26 November 2021 (Archived from the original on 27 November 2021. Retrieved 28 November 2021).
20. Belgium detects first case of new COVID-19 variant in Europe // Reuters. 26 November 2021 (Archived from the original on 26 November 2021. Retrieved 26 November 2021).
21. [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl) (Archived from the original on 6 December 2021. Retrieved 6 December 2021).
22. Current information about COVID-19 | RIVM]. [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl) (in Dutch). 4 December 2021. (Archived from the original on 6 April 2020. Retrieved 6 December 2021).
23. 61 travellers from South Africa in Netherlands positive for COVID-19 authorities // Reuters. Amsterdam. 27 November 2021 (Archived from the original on 26 November 2021. Retrieved 27 November 2021).
24. UK Health Security Agency Omicron daily overview: 31 December 2021. Symptoms of Coronavirus. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 22 February 2021 (Archived from the original on 4 March 2021. Retrieved 4 March 2021).
25. *Grant M.C., Geoghegan L., Arbyn M. et al.* The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries // *PLOS ONE*. 2020. 23 June. 15 (6): e0234765. Bibcode:2020PLoSO..1534765G. <https://doi.org/10.1371/>
26. Clinical characteristics of COVID-19. European Centre for Disease Prevention and Control (Retrieved 29 December 2020).
27. *Paderno A., Mattavelli D., Rampinelli V. et al.* (December 2020). Olfactory and Gustatory Outcomes in COVID-19: A Prospective Evaluation in Nonhospitalized Subjects // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. December 2020. 163 (6): 1144–1149.
28. *Chabot A.B., Huntwork M.P.* Turmeric as a Possible Treatment for COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia // *Cureus*. September 2021. 13 (9): e17829.
29. *Niazkar H.R., Zibae B., Nasimi A., Bahri N.* The neurological manifestations of COVID-19: a review article // *Neurological Sciences*. July 2020. 41 (7): 1667–1671.
30. Update on Omicron. World Health Organization. 28 November 2021 (Archived from the original on 30 November 2021. Retrieved 30 November 2021).
31. CDC COVID-19 Response Team (17 December 2021). SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant – United States, December 1–8, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Center for Disease Control. 70 (50): 17311734. doi:10.15585/mmwr.mm7050e1. PMC 8675659. PMID 34914670. S2CID 245071514 (Archived from the original on 20 December 2021. Retrieved 17 December 2021).
32. Omicron’s cold-like symptoms mean UK guidance ‘needs urgent update’ (Archived 25 December 2021 at the Wayback Machine *The Guardian*).
33. *Scribne H.* Doctor reveals new nightly omicron variant symptom // *Deseret News*. 21 December 2021 (Archived from the original on 2 January 2022. Retrieved 1 January 2022).
34. *Oran D.P., Topol E.J.* Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review // *Annals of Internal Medicine*. V. 173 5 (2020): 362–367 (Retrieved 14 January 2021).
35. CDC COVID-19 Response Team (17 December 2021). SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant – United States, December 1–8, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Center for Disease Control.

- 70 (50): 17311734 (Archived from the original on 20 December 2021. Retrieved 17 December 2021).
36. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. World Health Organization. 26 November 2021 (Archived from the original on 26 November 2021. Retrieved 26 November 2021).
37. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, technical briefing 29 (PDF) (Briefing). Public Health England. 26 November 2021. GOV-10481 (Archived (PDF) from the original on 27 November 2021. Retrieved 26 November 2021).
38. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // *Cell*. 2020. 181: 281 PubMed: .32155444
39. 'Patience is crucial': Why we won't know for weeks how dangerous Omicron is. [www.science.org](http://www.science.org) (Archived from the original on 30 November 2021. Retrieved 30 November 2021).
40. Network for Genomic Surveillance in South Africa (26 November 2021). Proportion and number of clades by epiweek in South Africa // *The Guardian*. 2 December 2021.
41. Lineage B.1.1.529 // PANGOLIN. 19 December 2021 (Archived from the original on 20 December 2021. Retrieved 19 December 2021).
42. Sample I., Walke P. (7 December 2021). Scientists find 'stealth' version of Omicron that may be harder to track. [www.theguardian.com](http://www.theguardian.com). (Archived from the original on 7 December 2021. Retrieved 7 December 2021).
43. Variant-PCR-testen (tidl. Delta-PCR-testen) i Danish. Statens Serum Institut. 7 June 2021. (Archived from the original on 7 February 2021. Retrieved 13 December 2021).
44. Delta Variant Report. outbreak.info (Scripps Research). 13 December 2021 (Archived from the original on 19 December 2021. Retrieved 13 December 2021) и все сублинии варианта омикрон, S-белок которых содержит мутацию N501Y но не L452R.[BA.1 Lineage Report. outbreak.info (Scripps Research). 19 December 2021 (Archived from the original on 16 December 2021. Retrieved 19 December 2021).
45. BA.2 Lineage Report. outbreak.info (Scripps Research). 19 December 2021. (Archived from the original on 13 December 2021. Retrieved 19 December 2021).
46. LIVE – Covid: “Staggering” Omicron case numbers expected – top health official // *BBC News*. 15 December 2021 (Archived from the original on 22 December 2021. Retrieved 15 December 2021).
47. Ferguson N., Ghani A., Cori A. Growth, population distribution and immune escape of the Omicron in England (Technical report). WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. Imperial College London. Report 49 (Archived (PDF) from the original on 20 December 2021).
48. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update (Technical report). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. 15 December 2021 (Archived from the original on 20 December 2021. Retrieved 16 December 2021).
49. New Covid variant: Will new measures against Omicron work? Archived 28 November 2021 at the Wayback Machine *BBC*.
50. COVID-19 vaccine: Pfizer jabs not the best for Delta variant, says *Lancet* study // *The New Indian Express*. 5 June 2021.
51. Yeh T.Y., Contreras G.P. Full vaccination suppresses SARS-CoV-2 delta variant mutation frequency. medRxiv 10 August 2021.
52. BioNTech says it could tweak Covid vaccine in 100 days if needed // *The Guardian*. 26 November 2021 (Archived from the original on 27 November 2021. Retrieved 27 November 2021).
53. Novavax developing vaccine that targets new COVID-19 variant. CBS Baltimore Staff. 30 November 2021 (Archived from the original on 2 December 2021. Retrieved 4 December 2021).
54. Maddipatla M., Roy M. Maryland-Based Vaccine Manufacturer Developing COVID-19 Vaccine That Targets Omicron Variant // *Reuters*. 26 November 2021 (Archived from the original on 28 November 2021. Retrieved 30 November 2021).
55. “Sputnik V maker: Vaccine could be adapted to fight omicron” // *ABC News*. Moscow. Associated Press. 29 November 2021 (Archived from the original on 2 December 2021. Retrieved 29 November 2021).
56. Sinovac plans to update Coronavac to the Omicron variant within three months // *CNN Brazil* (in Portuguese). 7 December 2021 (Archived from the original on 9 December 2021. Retrieved 9 December 2021).
57. Cele S., Jackson L., Houry D.S. et al. SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection//*BMJ* Yale2021.12.08. <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417> Preprint/ It <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>
58. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19 // *J. Clin. Invest.* 2020. 130 (4):1545–1548.
59. Cathcart A.L., Havenar-Daughton C., Lempp F.A. et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 10.1101/2021.03.09.434607
60. McCallum M., Czudnochowski N., Rosen L.E. et al. Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagement. *bioRxiv* 10.1101/2021.12.28.474380.
61. Cao Y., Wang J., Jian F. et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies // *Nature*. 2021. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03796-6>. S2CID 245455422 (Archived from the original on 25 December 2021. Retrieved 24 December 2021).
62. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I. et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation // *Allergy*. 2021. V. 76. Iss. 9. P. 2840–2854.
63. Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A. et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21 2657.



НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА COVID-19.  
МОНИТОРИНГ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ВИРУСА SARS-COV-2

© 2022 г. В. Г. Акимкин

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

E-mail: [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru)

Поступила в редакцию 29.12.2021 г.

После доработки 10.01.2022 г.

Принята к публикации 28.02.2022 г.

В статье представлены результаты научных исследований эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и молекулярно-генетических характеристик геновариантов вируса SARS-CoV-2, основанные на опыте работы Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и защиты прав человека (Роспотребнадзор).

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, молекулярная диагностика, SARS-CoV-2.

DOI: 10.31857/S0869587322070027

С декабря 2019 г. по настоящее время в мире развивается пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная оболочечным одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2, относящимся к семейству *Sarbecovirus* рода *Betacoronavirus* [1–4]. Данные об этом вирусе содержат базы геномов GISAID (<https://www.gisaid.org>), GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). В России соответствующая база данных VGARuS (<https://genome.crii.ru/app/index>) создана в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Филогенетический анализ проводится с помощью классификаторов Nexstrain (<https://nextstrain.org>) и Pangolin (<https://cov-lineages.org/resources/pangolin.html>).

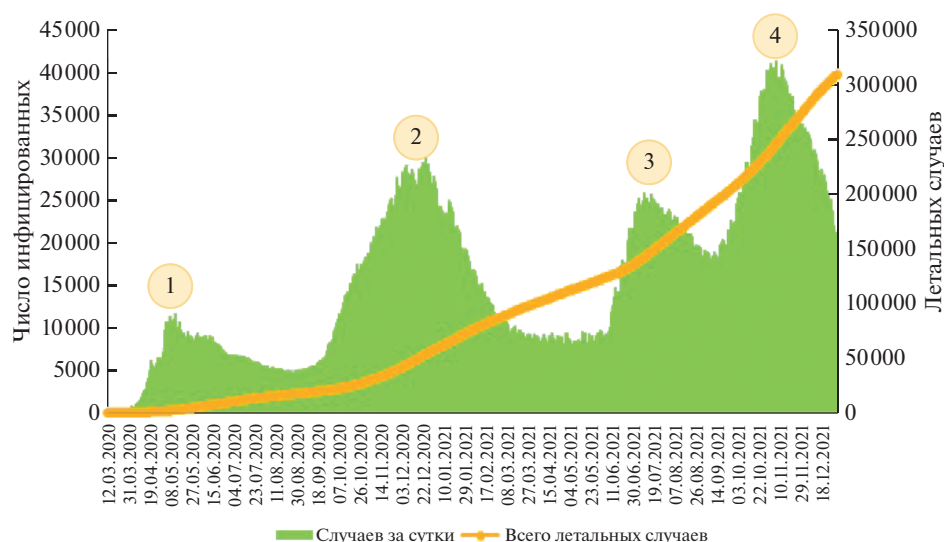


АКИМКИН Василий Геннадьевич — академик РАН, директор ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Основной механизм передачи SARS-CoV-2 — аэрогенный. Микрочастицы аэрозоля размером от 1 до 10 мкм способны проникать в глубокие отделы дыхательных путей, их эпидемиологическое значение в распространении COVID-19 наиболее значимо. Второй по значимости механизм передачи — контактный [5, 6]. В связи с этим возникла необходимость ограничить социальные контакты инфицированных, усилить врачебный контроль за их состоянием.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала, что распространение новой коронавирусной инфекции приобрело характер пандемии. По данным на 13 декабря 2021 г. по общему количеству выявленных случаев среди регионов мира первое место занимал американский (97679255), здесь же зафиксировано наибольшее количество летальных исходов (2360315). Самый высокий прирост выявленных случаев за неделю с 5 по 12 декабря 2021 г. зафиксирован в Европе (2687257) и в американском регионе (935062). Максимальный прирост летальных исходов за ту же неделю зарегистрирован в Европе и американском регионе (28990 и 12987 соответственно).

В мире, по имеющимся на 13 декабря 2021 г. данным, зафиксировано свыше 270 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, из них летальных исходов — порядка 5.3 млн. Россий-



**Рис. 1.** Динамика изменения абсолютного числа ежедневно регистрируемых случаев и количества летальных случаев в Российской Федерации

ская Федерация по общему числу зарегистрированных случаев занимает 5 место в мире, хотя по общему уровню заболеваемости на 100 тыс. населения стоит на 77 месте, по абсолютному числу летальных исходов РФ занимает 5-е, по уровню летальности — 37-е, а по уровню смертности на 100 000 населения — 36 место.

По данным статистики на 13.12.2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 10 046 454 заболевших, выздоровели 8 769 916 человек, летальных исходов 290 604, проведено более 232.1 млн тестов, привито полностью 61 074 945 человек (сделано прививок 135 478 571).

Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020–2021 гг. позволил выделить четыре подъёма уровня заболеваемости (рис. 1). В возрастной структуре заболевших суммарно преобладали лица трёх возрастов: среднего (30–49 лет) — 33–34%, старшего (от 50 до 64 лет) — 24.5–26.5%, пожилого (старше 65 лет) — 18–21%. Частично это объясняется тем, что молодые и дети болеют легче, среди них выше доля бессимптомных больных, которые не прибегают к тестированию, не обращаются за медицинской помощью, не попадают в статистику, но при этом могут оставаться заразными для других. Доля заболевших в возрасте до 17 лет составила 19–20% (рис. 2<sup>1</sup>).

Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции осуществляется в соответствии с требованиями Санитарно-эпидемиологических правил СП 1-П. Биологическим материалом слу-

жит мазок, взятый из носоглотки. При определении группы патогенности в основном используется метод амплификации нуклеиновых кислот, а конкретно — полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией (преобразование молекул РНК в молекулы ДНК) в реальном времени (ОТ-ПЦР в реальном времени). ПЦР — “золотой стандарт” в диагностике, но в последнее время наряду с ней активно внедряются методы изотермической амплификации нуклеиновых кислот.

Пандемия COVID-19 вызвала острейшую потребность в доступном массовом тестировании, которая количественно на порядки превышает возможности существующей медицинской и лабораторной инфраструктуры, использующей традиционные методы диагностики. Для выявления заболевания на ранней стадии очень важна и скорость проведения анализов. Тесты, основанные на ОТ-ПЦР, требуют минимум 3–4.5 ч., а время от момента поступления материала в лабораторию до оформления официального результата может составлять 8–12 ч. В связи с этим встаёт вопрос внедрения новых методов экспресс-диагностики.

По объёму тестирования Россия, по данным на 01.12.2021 г., занимает 4 место в мире после Великобритании, Индии, США, при этом при пересчёте на 1000 жителей мы находимся на 5 месте.

В 2020–2021 гг. сотрудниками ЦНИИЭ проведено 3.5 млн исследований методом ПЦР, по сравнению с предыдущими годами их объём возрос в 50 раз (!). Для определения антител к COVID-19 выполнено более 1 млн исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА).

<sup>1</sup> Полноцветные версии рисунков 2–4 доступны в электронной версии журнала “Вестник РАН” на сайте ИКЦ “Академкнига”.

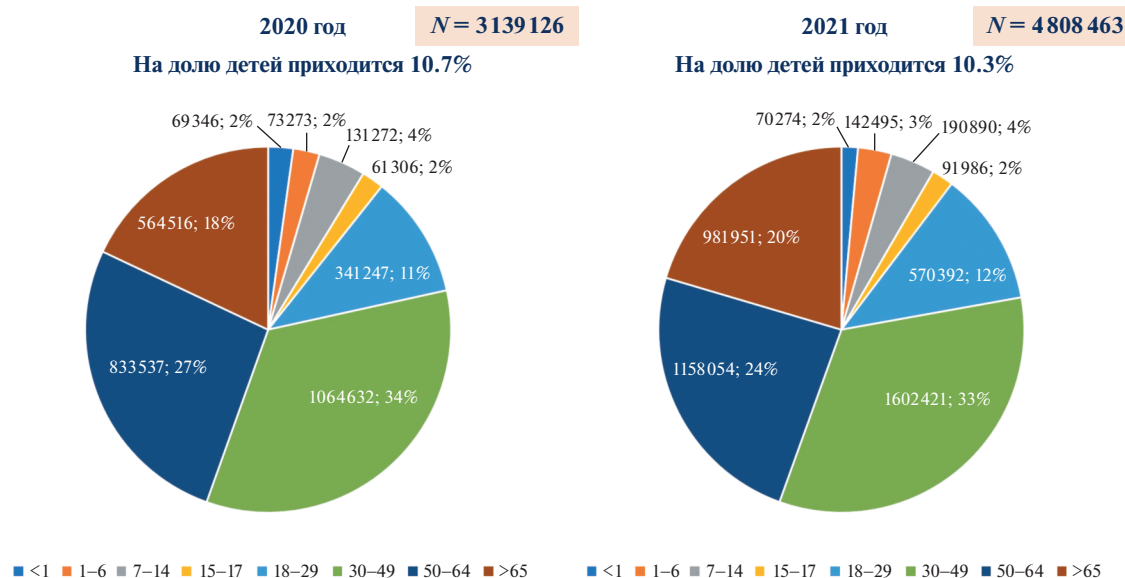


Рис. 2. Возрастная структура заболевших COVID-19 в Российской Федерации за 2020 и 2021 гг.

Проведено более 20 тыс. исследований по секвенированию геномов SARS-CoV-2.

ЦНИИ эпидемиологии одним из первых в нашей стране зарегистрировал тест-систему АмплиСенс® Cov-Bat-FL на основе ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2, которая обладает достаточно высокими показателями чувствительности ( $0.1 \text{ TCID}_{50}/\text{мл}^2$  – 1000 копий РНК/мл) и специфичности. С её помощью мы можем проводить диагностику не только SARS-CoV-2, но и SARS, MERS.

Упомянутые выше методы амплификации нуклеиновых кислот – самые чувствительные и специфичные из доступных в настоящее время средств выявления РНК SARS-CoV-2 [7–9]. В апреле 2021 г. зарегистрирована тест-система АмплиСенс® COVID-19-FL на основе метода амплификации нуклеиновых кислот для количественного определения РНК вируса с помощью ОТ-ПЦР. По уровню чувствительности она одна из лучших в мире, её чувствительность составляет  $5 \times 10^3$  (копий)/мл с достаточно широким диапазоном измерения:  $5 \times 10$  –  $3 \times 10^7$  ГЭ (копий)/мл, специфичность практически 100%. Она позволяет детектировать наличие вируса, отслеживать его изменения, а также определять вирусную нагрузку, что важно для прогноза течения за-

болевания госпитализированных пациентов. Автоматическая экстракция РНК сокращает время исследования в 4–5 раз. Так, при использовании амплификатора CFX96 оно составляет 93 мин, Rotor-Gene – 99 мин, ДТ-96 – 101 мин. Определение вирусной нагрузки позволяет оценить вероятность передачи возбудителя при контакте с инфицированным, эпидемиологическая опасность снижается по мере уменьшения количества РНК в образце.

В числе новых методов экспресс-диагностики наиболее популярна и эффективна петлевая изотермическая амплификация нуклеиновых кислот (Loop-mediated Isothermal Amplification – LAMP). Сотрудниками ЦНИИЭ разработана тест-система АмплиСенс® SARS-CoV-2-ГГ на основе LAMP, которая обладает несколькими достоинствами: позволяет сократить время исследования в 3–4 раза без снижения чувствительности и специфичности классической ОТ-ПЦР (100%). Амплификация проходит в течение 20 мин, а суммарное время тестирования вместе с этапом выделения РНК вируса составляет около 1 ч, что гораздо быстрее, чем при классическом ПЦР-тестировании. Кроме того, есть возможность использования более простого оборудования (термостата), а не только дорогих амплификаторов. Хотелось бы подчеркнуть, что набор разработан на основе собственной ферментной базы ЦНИИ эпидемиологии, что позволяет не зависеть от поставок реагентов из-за рубежа и сохранять цены на невысоком уровне.

Специалистами Роспотребнадзора и других ведомств ведутся масштабные работы по секвенированию и биоинформатическому анализу ге-

<sup>2</sup>  $\text{TCID}_{50}/\text{мл}$  – количественная единица измерения титра вирусных частиц, определяемая по конечному разведению, необходимому для уничтожения 50% инфицированных хозяев или для создания цитопатического эффекта в 50% инокулированных клеток тканевой культуры в лабораторных условиях.

<sup>3</sup> ГЭ/мл – концентрация геномного эквивалента (ГЭ) микроорганизма в 1 мл образца исследуемого материала.

нома SARS-CoV-2, выявлению как известных, так и потенциально новых геновариантов. При этом полногеномное секвенирование позволяет выявлять все возможные мутации в геноме. Фрагментное же секвенирование, как правило, ориентируется на ключевые изменения в геноме, которые ответственны за более удачные с точки зрения вируса свойства патогена.

Учёными нашего института в июле 2021 г. разработана NGS-панель АмплиСенс® SARS-CoV-2-N501Y-IT для выявления самых значимых мутаций в гене S-белка. Это достаточно быстрый, эффективный и дешёвый способ секвенирования: праймеры были положены так, чтобы они “залипали” на консервативных областях, а прочитанные участки захватывали все значимые изменения. На тот момент были известны геноварианты Alpha, Британский (B.1.1.7), Beta, Южноафриканский (B.1.351), Бразильский (P.1). Нашей панелью выявляются и другие эпидемиологически значимые штаммы вируса N501Y, в том числе Delta/Kappa, Индийский (B.1.617.1/B.1/617.2), который сейчас распространён повсеместно. Панель позволяет исследовать большое количество образцов и определять принадлежность изолятов к конкретным геновариантам.

Понятно, что SARS-CoV-2 будет мутировать и дальше, а новые изменения могут и не попасть в прочитываемые участки, для чего мы разработали вторую версию панели. Ген S-белка, включающий около 4000 последовательностей, она охватывает полностью, что позволяет обнаружить любые изменения в нём. Становится возможным определение всех штаммов, при этом себестоимость остаётся достаточно низкой (3 тыс. руб. за образец). Панель позволяет также увеличить скорость секвенирования по сравнению с другими коммерчески доступными продуктами. Порядка суток занимает подготовка, менее 6 ч собственно секвенирование, в итоге прочтение гена S-белка занимает менее трёх суток.

Чтобы снизить вероятность ложноотрицательных результатов, связанных с новыми штаммами, специалисты ЦНИИЭ разработали новую тест-систему, которая менее чувствительна к изменениям в SARS-CoV-2 за счёт одновременного использования сразу двух мишеней в геноме вируса. Так как в тесте применяется неспецифическая детекция продуктов амплификации, одновременное использование двух мишеней незначительно сказывается на себестоимости теста, но при этом может существенно снижать число ложноотрицательных результатов. Сам тест основан на технологии петлевой изотермической амплификации, позволяющей проводить тестирование существенно быстрее и проще, чем на базе традиционной ПЦР. Параллельно в институте ведётся регулярный анализ геномных последовательно-

стей нового коронавируса, получаемых в ходе секвенирования институтами Роспотребнадзора и других ведомств, с тем чтобы не пропустить момент таких мутаций в таргетируемых областях генома, частоты которых начнут расти в общей вирусной популяции. Использование двух мишеней в тесте позволит выиграть время — хотя бы один регион остаётся неизменённым, у разработчиков появляется время исправить праймеры в мутировавшем локусе. Использование нескольких таргетных областей в быстрых тестах никогда ранее не применялось в России, а за рубежом известно лишь в виде научных публикаций.

За период пандемии (2020–2021) ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора выполнил 7 распоряжений Правительства РФ, в рамках которых полностью обеспечено производство и поставка диагностических тест-систем, в том числе более 27 млн для проведения исследований на выявление РНК SARS-CoV-2, более 28 млн для проведения экстракции нуклеиновых кислот, более 21 млн для получения комплементарной ДНК на матрице ДНК. Всего выполнено более 76 млн исследований. Практически каждая третья тест-система в России для диагностики SARS-CoV-2 произведена в ЦНИИ эпидемиологии. Следует отметить, что в рамках международного сотрудничества наш институт поставляет диагностические тест-системы в 40 стран мира.

Мониторинг изменений свойств возбудителя — важнейшее направление эпидемиологического надзора за COVID-19 (Постановление Правительства РФ № 448 от 23.03.2021 г.). Специалистами Роспотребнадзора развёрнуты масштабные исследования (секвенирование и биоинформатический анализ) геномов коронавируса SARS-CoV-2, в ходе которых выявляются известные и потенциально новые варианты патогена.

На базе ЦНИИ эпидемиологии развёрнута российская платформа VGARuS для анализа генома вируса SARS-CoV-2 [10]. Эпидемиологический анализ распространения его геновариантов на территории РФ проводится на основе базы данных VGARuS и сведений из организаций Роспотребнадзора, осуществляющих секвенирование. Для загрузки и анализа данных, отображения результатов секвенирования создана веб-платформа, а для выявления мутаций и отображения их принадлежности к эпидемиологически значимым штаммам разработаны биоинформатические средства анализа данных. Продолжается депонирование данных секвенирования, включая метаданные. На 13 декабря 2021 г. в базу загружено более 46 тыс. последовательностей патогена, в том числе 22908 последовательностей полного генома, 23841 последовательность фрагмента генома. 10 872 последовательности (10576 — полного генома, 296 — фрагмента генома) загружено в

GISAID<sup>4</sup> российской локализации. Выявлено более 30 тыс. образцов, относящихся к геновариантам, отличным от уханьского. Создан научный консорциум, включающий 28 организаций, проводящих секвенирование и осуществляющих загрузку данных на платформу.

Специалистами ЦНИИ эпидемиологии неоднократно была модифицирована NGS-панель для выявления значимых мутаций в гене S-белка [11], включающая в себя все известные значимые мутации в гене S-белка, в том числе присущие штамму “Омикрон”. Особая модификация праймеров устраняет необходимость этапа лигирования, существенно снижая стоимость и длительность подготовки проб, позволяет добавлять в панель новые фрагменты генома. NGS-панель для секвенирования полного гена S-белка охватывает ~4000 нуклеотидных последовательностей, позволяет обнаруживать любые возможные мутации в гене, определять все геноварианты SARS-CoV-2, она пригодна для массового скрининга образцов.

В конце сентября 2021 г. на пресс-конференции Всемирной организации здравоохранения было сообщено, что вариант Delta окончательно вытеснил все другие геноварианты по всему миру. Список геновариантов был сокращён, начиная с 6 декабря 2021 г. ВОЗ выделяет следующие:

- VOC – Variants of Concern: содержат опасные мутации, вызвали масштабные вспышки;
- VUI/VOI – Variants of Interest: содержат опасные мутации, вызвали/могут вызвать локальные вспышки или множественные кластеры во многих странах;
- VUM – Variants Under Monitoring: содержат опасные или предположительно опасные мутации, их свойства и способность к распространению пока неясны [10].

Приведём список геновариантов ВОЗ, актуальный на 3 декабря 2021 г.

Первая категория (VOC) – варианты, вызывающие беспокойство: Alpha (Британский, B.1.1.7), Beta (Южноафриканский B.1.351), Gamma (Бразильский, P.1), Delta (Индийский-2, B.1.617.2 + AY.\*), Omicron (B.1.1.529).

Вторая категория (VOI) – варианты, вызывающие интерес: Lambda (C.37), Mu (B.1.621).

Третья категория (VUM) – варианты, находящиеся под мониторингом: AZ.5, C.1.2, Карра (B.1.617.1), Iota (B.1.526), Eta (B.1.525), B.1.630, B.1.640.

26 ноября 2021 г. ВОЗ внесла в первую категорию (VOC) вариант Omicron. На 06.12.2021 в базе данных GISAID опубликовано 582 генома штам-

ма омикрон (B.1.1.529), более 45 мутаций во всём геноме и более 30 мутаций в гене S-белка.

Обратимся теперь к расположению на филогенетическом древе последовательностей для категорий VOC и VOI и выявляемости геновариантов на территории Российской Федерации: геновариант Alpha (Британский, B.1.1.7) был распространён на территории страны зимой 2021 г.; геновариант Delta (Индийский-2, B.1.617.2 + AY.\*) распространился на территории страны во второй половине апреля 2021 г. и доминировал по состоянию на 14.12.2021 г., геновариант Beta (Южноафриканский, B.1.351) встречался зимой 2021 г. одновременно с Alpha, распространения не получил; геновариант Gamma (Бразильский, P.1) встречался в начале 2021 г., не получил заметного распространения; геновариант Lambda (C.37) и геновариант Mu (B.1.621) на сегодня не имеют эпидемического значения на территории Российской Федерации; геновариант Omicron (B.1.1.529) обнаружен на территории нашей страны у прибывающих из-за границы граждан. Вариант SARS-CoV-2 BA.1 был практически одновременно выявлен в ЮАР, Ботсване и Гонконге (по данным GISAID). Первые геномы датируются 9 и 11 ноября 2021 г. (из ЮАР), 11 ноября (из Ботсваны), 13 ноября (из Гонконга). Позднее Omicron был обнаружен в Израиле – 20 ноября, Канаде – 23 ноября, Бельгии – 24 ноября, Австралии – 28 ноября (указаны по дате забора биоматериала). На 27.12.2021, по данным GISAID, всего в мире было известно 53 737 последовательностей геномов штамма Omicron.

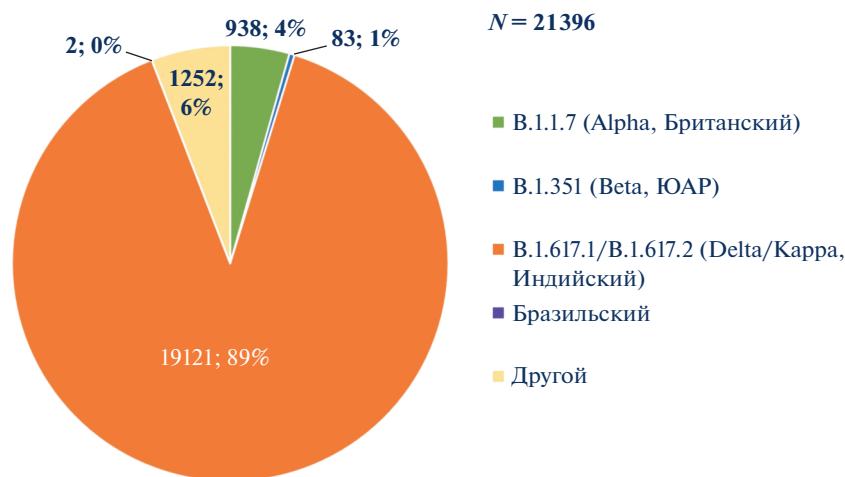
По данным национальной базы геномных данных VGARus, среди последовательностей SARS-CoV-2, классифицированных программой PangoLine (версия 3.1.17) как Omicron (BA.1), на 27.12.21 обнаружено 89 последовательностей.

По данным мониторинга за циркуляцией генотипов SARS-CoV-2, на территории РФ доминирует генетическая линия Delta (B.1.617.2+AY.\*), с апреля 2021 г. относимая к группе VOC. На начало декабря 2021 г. доля Delta в структуре выявленных геновариантов SARS-CoV-2 сохранялась на уровне 89% (рис. 3). Эта генетическая линия доминировала на территории всех федеральных округов и субъектов РФ. По нашим уточнённым данным, её доля в структуре субвариантов Delta колебалась: 82.7–88.5% в сентябре, 82–93.5% в октябре, 91.2% в первой неделе ноября, 85.7% во второй неделе ноября. На территории РФ вариант Delta стал доминирующим в апреле–мае 2021 г. В структуре субвариантов линии Delta (B.1.617.2 + AY.\*), выделенных в Российской Федерации, преобладает субвариант AY.122 (81%) (рис. 4).

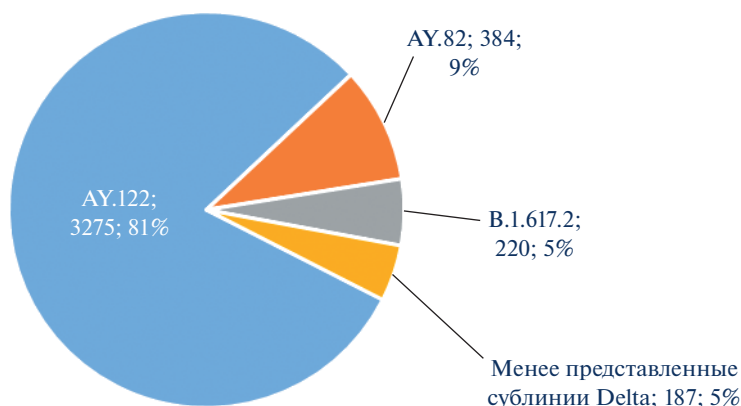
По состоянию на начало декабря 2021 г. помимо AY.122 на территории РФ преобладали такие сублинии, как AY.82, B.1.617.2. Следует отметить,

<sup>4</sup> GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) – международная открытая платформа для сбора информации о вирусных геномах, созданная в 2008 г. после вспышки птичьего гриппа H5N1.





**Рис. 3.** Структура геновариантов SARS-CoV-2, выявленных на территории Российской Федерации (на 03.12.2021 г.)



**Рис. 4.** Структура субвариантов линии Delta (B.1.617.2 + AY.\*), выделенных в Российской Федерации

*Примечание:* забор биоматериала с 5 октября по 6 декабря 2021 г., по данным базы VGARus,  $N = 4\ 066$

что в России зарегистрировано более 30 сублиний геновариантов Delta, и мы продолжаем постоянный мониторинг за геновариантами.

В рамках Постановления Правительства РФ № 452 от 27.03.2021 г., Распоряжения Правительства РФ от 16.03.2020 г. № 635-р (ред. от 10.12.2021 г.) на базе ЦНИИЭ создана интеграционная платформа “SOLAR” для быстрой передачи результатов ПЦР-исследований всем заинтересованным гражданам РФ, с момента загрузки информации в базу данных это занимает менее 60 мин. С 01.11.2020 г. по 13.12.2021 г. регионами на платформу передано 56 740 613 результатов исследований. К платформе подключено более 1000 лабораторий (в том числе сетевых), 85 регионов передают данные в автоматическом режиме. Более 427 000 результатов исследований передаётся на Единый портал государственных услуг РФ ежедневно. Также создано приложение “Путешествую без COVID-19”, к нему подключены 3200 точек

забора биоматериала, 6 тыс. результатов загружаются ежемесячно.

\*\*\*

Подводя итоги, отметим следующее.

По состоянию на середину декабря 2021 г. продолжался активный процесс эволюции возбудителя COVID-19. Генетический вариант Delta (B.1.617.2 + AY.\*) доминировал на территории Российской Федерации, его доля среди всех выявленных вариантов составляла более 95%, при этом отмечалась его диссоциация. На протяжении всех месяцев наблюдения с момента начала регистрации геноварианта Delta доминировал вариант, которому с 26 ноября 2021 г. классификатор Pangolin присвоил название AY.122. Доля AY.122 в структуре субвариантов Delta в России составляла 85–95%. Помимо AY.122 наиболее часто встречались такие субварианты Delta, как

“материнский” B.1.617.2 (доля с октября по декабрь 2021 г. — 5%, AY.82 (4%), AY.99 (2%). Прочие субварианты (их 30) представлены единичными образцами и составляли суммарно около 1% всех последовательностей Delta.

Динамичное изменение доли данных субвариантов в общей структуре в последние месяцы не оказывало влияния на интенсивность проявлений эпидемического процесса и тяжесть клинического течения заболевания.

Геноварианты, требующие особого внимания, в частности Lambda (С. 37) и Mu (B.1.621), на территории Российской Федерации практически отсутствовали и не образовывали эпидемических очагов. В связи с ростом числа выявленных в разных странах мира случаев заболевания, вызванных вариантом Omicron, целесообразно продолжать мониторинг этого геноварианта среди лиц, въезжающих на территорию Российской Федерации из эпидемиологически неблагополучных стран.

Молекулярно-генетический мониторинг за циркулирующими геновариантами должен оставаться основой эпидемиологического надзора за COVID-19, его результаты обязательно нужно учитывать при создании вакцинных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Taxonomy browser. NCBI. 2021.
2. Fehr A.P., Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis // *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). 2015. V. 1282. P. 1–23.
3. Randhawa G.S. et al. Machine learning using intrinsic genomic signatures for rapid classification of novel pathogens: COVID-19 case study // *PLOS One*. 2020. V. 15. № 4. P. e0232391.
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет*. 2020. № 2. С. 221–246.
5. Stadnytskyi V., Bax C.E. et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission // *PNAS*. 2020. V. 117(22). P. 11875–11877.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>
6. Asadi S., Wexler A.S., Cappa C.D. et al. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech // *PLOS One*. 2020. V. 15. № 1. P. e0227699.
7. Geddes L. Puzzle over viral load // *New Sci*. 2020. V. 245(3276). P. 8.
8. Joynt G.M., Wu W.K. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean? // *Lancet Infect Dis*. 2020. V. 20. P. 635–636.
9. La Scola B., Le Bideau M., Andreani J. et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2020. V. 39. P. 1059–1061.
10. <https://www.genome.crie.ru/app/index> (дата обращения 13.12.2021).
11. Borisova N.I., Kotov I.A., Kolesnikov A.A. et al. Monitoring the spread of the SARS-CoV-2 (Coronaviridae; Coronavirinae; Betacoronavirus; Sarbecovirus) variants in the Moscow region using targeted high-throughput sequencing // *Vopr. Virusol*. 2021. № 4. P. 269–278.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019 (COVID-19) И АУТОИММУНИТЕТ

© 2022 г. Е. Л. Насонов<sup>a,b,\*</sup>, М. Ю. Самсонов<sup>b,\*\*</sup>, А. М. Лиля<sup>a,c,\*\*\*</sup>

<sup>a</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

<sup>b</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>c</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

\*E-mail: nasonov@irramn.ru

\*\*E-mail: samsonov\_m\_yu@staff.sechenov.ru

\*\*\*E-mail: director@irramn.ru

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 12.03.2022 г.

Пандемия коронавирусной болезни 2019, этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2, привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. В процессе детального анализа клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний и других аутоиммунных и аутовоспалительных болезней человека. Всё это вместе взятое послужило теоретическим обоснованием для репозиционирования при COVID-19 противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. В статье обсуждаются перспективы изучения аутоиммунных механизмов COVID-19 и возможности противовоспалительной терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоиммунитет, аутовоспаление.

DOI: 10.31857/S086958732207012X

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека [1]. В течение двух лет,

прошедших с начала пандемии, в мире проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвящённых проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии, молекулярной биологии, клинического полиморфизма, диагностики и фармакотерапии COVID-19, объединивших учёных и врачей всех



НАСОНОВ Евгений Львович — академик РАН, научный руководитель НИИР им. В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный ревматолог Минздрава РФ. САМСОНОВ Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. ЛИЛА Александр Михайлович — член-корреспондент РАН, профессор, директор НИИР им В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии РМАНПО.





**Рис. 1.** Гипотетическая модель развития гипервоспаления и иммуновоспалительных заболеваний на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2

биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против новой инфекции, противовирусных препаратов, моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2, и в целом разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов с COVID-19 [2].

Существенный вклад в борьбу с пандемией COVID-19 внесла ревматология [1, 3]. Уже в начале 2020 г. в первых публикациях, касающихся ревматологических проблем COVID-19, было сформулировано положение о том, что “опыт, накопленный в ревматологии за последние 70 лет в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, как наиболее частых и тяжёлых форм аутоиммунной и аутовоспалительной патологии человека, будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19, и разработки подходов к эффективной фармакотерапии” [1].

Обращаясь к истории науки, напомним, что в 1950 г. Т. Рейхштейн (Швейцария), Э. Кендалл и Ф. Хенч (США) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за “открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов” [4]. Годом ранее в американской клинике Мейо глюкокортикоидный гормон кортизон впервые с успехом был использован для лечения пациентов с ревматоидным артритом. Спустя 70 лет после прорыва в лечении воспалительных заболеваний применение синтетических глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с тяжёлым COVID-19 не только позволило спасти жизнь десяткам тысяч пациентов, но и способствовало формированию концепции о фундаментальной роли вирус-индуцированного воспаления в патогенезе этого заболевания. Следующим важным этапом в борьбе с тяжёлыми по-

следствиями COVID-19 стало репозиционирование генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (или их клеточных рецепторов), а также таргетных противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, специально разработанных для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита [5].

Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется лёгким/умеренно тяжёлым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развивается тяжёлая пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром, коagulопатия и потенциально летальная мультиорганная недостаточность (1–2%). В основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная дисрегуляция (асинхронизация) врождённого и приобретённого иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления [6]. Течение и исход заболевания определяются как уникальными свойствами самого вируса SARS-CoV-2, так и синергическими (и амплифицирующими) влияниями возрастных, гендерных (мужской пол) и генетических факторов, коморбидной патологии и присоединением вторичной бактериальной инфекции (рис. 1). Активацию транскрипции генов медиаторов воспаления и увеличение концентрации цитокинов в крови, включая интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и хемокин CXCL10, CCL2, рассматривают как “иммунологический автограф” патологической активации иммунитета, выраженность которого в определённой степени коррелирует с тяжестью

COVID-19 и неблагоприятным прогнозом. Кульминацией иммунопатологического процесса становится синдром “цитокинового шторма” — гетерогенный клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром высвобождения цитокинов, индуцированный CAR-T-клеточной терапией (chimeric antigen receptor T-Cell) [7]. Полагают, что при COVID-19 специфика ассоциированного с ним субтипа синдрома “цитокинового шторма” проявляется в сочетании иммуносупрессии, приводящей к ослаблению противовирусного иммунного ответа и замедлению элиминации SARS-CoV-2 (вирусный сепсис), и гипервоспаления, интенсивность которого может быть выражена в меньшей степени, чем при других формах “цитокинового шторма” [8, 9].

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к развитию широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [10]. К ним относятся лихорадка, усталость, артралгии и артрит, миалгии, кожная “васкулитная” сыпь, алопеция, тромбоз, клинические и лабораторные проявления гипервоспаления, цитопения. Кроме того, на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 зарегистрировано развитие заболеваний, классифицируемых как аутоиммунные и/или аутовоспалительные (ревматоидный артрит, реактивный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, воспалительные миопатии, синдром Гийена—Барре, IgA-нефропатия, болезнь Стилла, аутоиммунные цитопении и др.), а в сыворотке пациентов с COVID-19 обнаруживаются более 50 типов органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, характерных для этих заболеваний [11, 12]. Всё это вместе взятое позволило обсуждать патогенетическое значение инфекции SARS-CoV-2 как триггерного фактора аутоиммунной патологии человека [13–15].

При рассмотрении общих (частично перекрывающихся) механизмов COVID-19 и аутоиммунных заболеваний обращает на себя внимание существование тесной патогенетической взаимосвязи между воспалением, активацией системы комплемента и гиперкоагуляцией, которая составляет основу патологического процесса, получившего название “тромбовоспаление” (иммунотромбоз) и рассматривающегося в качестве универсального механизма патогенеза как при COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и при иммуновоспа-

лительных ревматических заболеваниях [16–18]. Определённую специфику тромбовоспалению при COVID-19 придаёт механизм инфицирования вирусом SARS-CoV-2, который, используя в качестве рецептора ангиотензин-превращающий фермент 2, индуцирует дисрегуляцию системы ренин-ангиотензин-альдостерон, характеризующуюся избыточным образованием ангиотензина II, обладающего провоспалительными, вазоконстрикторными и профибротическими эффектами [19].

Важным доказательством развития аутоиммунной патологии при COVID-19 служит гиперпродукция аутоантител — диагностических маркеров аутоиммунных заболеваний, одновременно играющих существенную роль в развитии аутоиммунного воспаления. Среди них наибольшее значение придают антителам к фосфолипид-связывающим белкам, антителам к компонентам ядра и цитоплазмы, цитокинам и внеклеточным и секретируемым белкам.

В спектре аутоиммунных проявлений COVID-19 особое внимание привлечено к антифосфолипидному синдрому (АФС) — симптомокомплексу, проявляющемуся в рецидивирующих тромбозах (артериальных и/или венозных), акушерской патологии и присутствии антифосфолипидных антител [20]. В рамках антифосфолипидного синдрома выделяют так называемый катастрофический АФС — редкую потенциально летальную форму, характеризующуюся распространённым внутрисосудистым микротромбозом, напоминающим COVID-19-коагулопатию [18]. При COVID-19 антифосфолипидные антитела выявляются примерно у половины пациентов, они ассоциируются с тяжёлым течением заболевания, тромбозом сосудов головного мозга, могут персистировать в крови после выздоровления. Примечательно, что антифосфолипидные антитела, выделенные из сыворотки пациентов с COVID-19, системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом, *in vitro* вызывают активацию эндотелиальных клеток, проявляющуюся гиперэкспрессией молекул адгезии на их мембранах [21].

Недавно у пациентов с COVID-19 был обнаружен новый тип липид-связывающих антител, которые, реагируя с комплексом, состоящим из лизобифосфатидиловой кислоты и рецептора белка C, индуцируют протромботическую и провоспалительную активацию моноцитов, эндотелиальных клеток и образование тромбов, а их обнаружение ассоциируется с критическим течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [22]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотке пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и антифосфолипидным синдромом антител к фосфолипид-связывающему белку аннексину A2 [23, 24].

Ещё одной аутоантигенной мишенью при COVID-19 и антифосфолипидном синдроме служит аутоантитела к ADAMTS-13 (металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков “Adams”), которые при COVID-19 ассоциируются с тяжестью заболевания и летальностью, а у пациентов с антифосфолипидным синдромом — с увеличением риска развития тромбозов [25]. Важный аутоиммунный механизм их возникновения при COVID-19 связан с синтезом антител, индуцирующих антителозависимую активацию, апоптоз и прокоагулянтную активность тромбоцитов [26] и антител к тромбоцитарному фактору 4 (ТФ4) [27]. Полагают, что тромбоцитическая тромбоцитопения, развивающаяся при COVID-19 или после вакцинации против SARS-CoV-2, может быть связана с индукцией синтеза антител к ТФ4 [28].

Общий механизм тромбовоспаления как при COVID-19, так и при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях может быть обусловлен образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек, обнаружение компонентов которых (свободная ДНК, комплекс ДНК-миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3) в сыворотке пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания и развитием тромбоцитических нарушений [29]. Все данные позволяют обсуждать патогенетическое значение различных типов аутоантител к фосфолипид-связывающим белкам в развитии коагулопатии и существование так называемого COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома. Выделение аутоиммунного субтипа COVID-19 — ассоциированной коагулопатии — может иметь важное клиническое значение с точки зрения персонализации антикоагулянтной и противовоспалительной терапии [18].

Другой тип аутоантител, выявляемых в сыворотке пациентов с COVID-19, — характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний антиядерные антитела, которые, как и антифосфолипидные антитела, ассоциируются с тяжёлым течением COVID-19, активностью воспаления и риском тромбозов. О патогенетическом значении этих аутоантител свидетельствует “перекрёст” клинических, серологических, рентгенологических и морфологических проявлений COVID-19 — пневмонии и интерстициального заболевания лёгких при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, для которых характерно присутствие широкого спектра антиядерных антител [30]. Интересный пример схожести COVID-19 и иммуновоспалительных ревматических заболеваний — субтип воспалительной миопатии, так называемый анти-MDA-5 синдром. Его характерным лабораторным биомаркером являются антитела к белку MDA-5, выполняющему функцию внутриклеточного сенсора вирусной

РНК (в том числе коронавирусов). Клинически анти-MDA5 синдром проявляется быстро прогрессирующим интерстициальным заболеванием лёгких, рентгенологически сходным с COVID-19-пневмонией, мышечной слабостью, типичной кожной сыпью, лихорадкой, тромбоцитическими нарушениями и другими системными проявлениями. У пациентов с COVID-19 обнаружение и титры антител к MDA5 достоверно коррелируют с тяжестью заболевания и летальностью [31].

Учитывая фундаментальную роль ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) как рецептора для SARS-CoV-2, привлекает внимание обнаружение у пациентов с COVID-19 и иммуновоспалительным ревматическим заболеванием антител к АПФ2 [32]. Предполагается, что они представляют собой анти-идиотипические антитела к S-белку SARS-CoV-2 [33]. Это соответствует “сетевой” концепции иммунитета, сформулированной лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине 1984 г. Н. Эрне и впоследствии развитой П. Плотцем, согласно которой аутоантитела фактически представляют собой антиидиотипические антитела против антивирусных антител, а их синтез служит одним из важных механизмов вирусиндуцированного аутоиммунитета.

С использованием аутоантигенного анализа в сыворотке пациентов с COVID-19 обнаружены аутоантитела к широкому спектру белков, ранее не выявлявшиеся при аутоиммунных заболеваниях человека. Авторы работы [34], используя метод REAP (rapid extracellular antigen profiling), позволяющий одномоментно определять аутоантитела к 2770 внеклеточным и секретируемым белкам, обнаружили в сыворотке пациентов с COVID-19 аутоантитела, взаимодействующие с разнообразными белковыми молекулами, обладающими иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента), и мембранными белками различных клеток. Эти антитела обладают способностью нарушать функцию клеток иммунной системы, ослаблять контроль вирусной инфекции за счёт ингибирования иммунорецепторной сигнализации и нарушения композиции периферических иммунных клеток. Авторы работы [35] с использованием специально разработанных белковых микрочипов исследовали ингибицию аутоантител к цитокинам и антител к SARS-CoV-2 в сыворотке пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Антиядерные антитела были обнаружены у более половины пациентов, их гиперпродукция коррелировала с высокими титрами антител к структурным (S1, S2, N) белкам SARS-CoV-2. Эти данные позволяют привлечь внимание к роли феномена “молекулярной мимикрии” в развитии аутоиммунных нарушений при COVID-19, связанной с перекрёстной реактивностью, наблюда-

ющейся между антителами к вирусным эпитопам SARS-CoV-2 и белками собственных тканей.

В отношении расшифровки механизмов связи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием аутоиммунной патологии особый интерес представляют данные, свидетельствующие о нарушении регуляции синтеза интерферона типа I у пациентов с COVID-19 [36] и системной красной волчанкой. При COVID-19 наблюдается ослабление синтеза интерферона типа I, ассоциирующееся с тяжёлым течением заболевания, замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, связанной с аутосомально-рецессивными дефектами генов с потерей функции участвующих в TLR3/7-зависимой сигнализации интерферонов типа I. Кроме того, в сыворотке пациентов с тяжёлым течением COVID-19 выявляются нейтрализующие антитела к интерферонам  $\alpha 2$  и  $\omega$ . Примечательно, что выявление этих антител у пациентов с системной красной волчанкой, впоследствии заболевших COVID-19, ассоциируется с тяжёлым его течением.

Важные результаты, в определённой степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунной патологией, получены в процессе углублённого иммунофенотипирования В-клеток [37]. Установлено, что у пациентов с тяжёлым COVID-19 наблюдается активация экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа, который характерен для пациентов с тяжёлым течением системной красной волчанки. Остаётся неясным, является ли экстрафолликулярный путь В-клеточного иммунного ответа причиной или следствием тяжёлого течения COVID-19 и системной красной волчанки и каково его участие в гиперпродукции провоспалительных медиаторов и аутоантител.

В настоящее время, несмотря на огромное число открытых и рандомизированных контролируемых исследований, тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в совершенствовании. Очевидно, что основное направление фармакотерапии COVID-19, как и других вирусных инфекций, связано с реализацией превентивной стратегии (вакцинация) и применением противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, а у пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом — рациональной противовоспалительной терапии. Можно предположить, что при COVID-19 противовоспалительная терапия наиболее эффективна в короткий промежуток времени между завершением фазы вирусемии, когда цитопатическое действие вируса определяет формирование раннего (защитного, но не всегда эффективного) противовирусного иммунного ответа, и началом трансформации у некоторых пациентов иммунного ответа в гипериммунную

фазу, прогрессирующую в направлении COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома (“цитокиновый шторм”). При этом оптимальными для лечения тех пациентов, у которых есть риск развития гипервоспаления, могут быть препараты, обладающие как противовирусным, так и иммуномодулирующим действием. В контексте совершенствования иммуномодулирующей персонализированной терапии, основанной на концепции таксономии цитокин-зависимых заболеваний [38], продолжаются интенсивные исследования, направленные на поиск ведущих молекулярных и терапевтических мишеней при COVID-19.

Первыми препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжёлого/критического COVID-19, стали глюкокортикоиды [2]. В ревматологии накоплен огромный опыт их применения, в том числе и для лечения осложнений иммуновоспалительных ревматических заболеваний, угрожающих жизни. Однако многие теоретические и практические проблемы терапии глюкокортикоидами у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего изучения. В спектре цитокинов, участвующих в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний и COVID-19, большое значение придаётся интерлейкину-6 [39]. Ингибирование ИЛ-6 с использованием моноклональных антител к ИЛ-6-рецепторам (тоцилизумаб, сарилумаб, российский препарат левалиумаб) или к ИЛ-6 (российский препарат олокизумаб) рассматривается как одно из важнейших направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома. В качестве перспективной мишени рассматривается ИЛ-1 $\beta$  — ключевой медиатор аутовоспалительных заболеваний человека [40]. Определённые надежды связывают с применением ингибиторов янус-киназ (барицитиниб и тофацитиниб) [41], которые подавляют сигнализацию широкого спектра провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.), участвующих в развитии гипервоспалительного синдрома при COVID-19.

В заключение необходимо подчеркнуть, что пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения механизмов иммунопатогенеза и лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Гипотетическая модель развития аутоиммунной патологии у пациентов с COVID-19, обобщающая доказанные (или предполагаемые) факторы и механизмы гипервоспаления при COVID-19 и ИБПЗ, представлена на рисунке 1.

Можно надеяться, что усилия учёных и врачей всего мира позволят не только улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространённых аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека.

#### ПРОЗРАЧНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58. № 2. С. 123–132.  
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-123-132>
2. van de Veerdonk F.L., Giamarellos-Bourboulis E., Pickkers P. et al. A guide to immunotherapy for COVID-19 // Nat. Med. 2022. V. 28 (1). P. 39–50.
3. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. V. 16 (8). P. 465–470.
4. Raju T.N. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996) // Lancet. 1999. V. 353 (9161). P. 1370.
5. Nissen C.B., Sciascia S., de Andrade D. et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19 // Lancet Rheumatol. 2021. V. 3 (6). P. e447–e459.
6. Wang Y., Perlman S. COVID-19: Inflammatory Profile // Annu. Rev. Med. 2022. V. 73. P. 65–80.
7. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm // N. Engl. J. Med. 2020. V. 383. P. 2255–2273.
8. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes // Lancet Respir. Med. 2020. V. 8 (12). P. 1233–1244.
9. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum // J. Clin. Invest. 2020. V. 130 (12). P. 6194–6197.
10. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19 // Nat. Rev. Rheumatol. 2021. V. 17 (6). P. 315–332.
11. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis // Cells. 2021. V. 10 (12). P. 3592.
12. Damoiseaux J., Dotan A., Fritzler M.J. et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication. Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies // Autoimmun. Rev. 2021. V. 21 (3). P. 103012.
13. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases // Curr. Opin. Rheumatol. 2021. V. 33 (2). P. 155–162.
14. Knight J.S., Caricchio R., Casanova J.L. et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity // J. Clin. Invest. 2021. V. 131 (24). P. e154886.
15. Halpert G., Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus // Autoimmun. Rev. 2020. V. 19 (12). P. 102695.
16. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // Nat. Rev. Immunol. 2021. V. 21 (5). P. 319–329.
17. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. V. 16 (10). P. 581–589.
18. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммунновоспалительные ревматические заболевания: на перекрёстке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58. № 4. С. 353–367.  
<https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-353-367>
19. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis // Clin. Chim. Acta. 2020. V. 507. P. 167–173.
20. Антифосфолипидный синдром / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2004.
21. Shi H., Zuo Y., Navaz S. et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19 // Arthritis Rheumatol. 2022. Feb. 17.
22. Hollerbach A., Müller-Calleja N., Pedrosa D. et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19 // J. Thromb Haemost. 2021. V. 19 (9). P. 2335–2347.
23. Zuniga M., Gomes C., Carsons S.E. et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients // Eur. Respir. J. 2021. V. 58 (4). P. 2100918.
24. Cañas F., Simonin L., Couturaud F. et al. Annexin A2 autoantibodies in thrombosis and autoimmune diseases // Thromb. Res. 2015. V. 135 (2). P. 226–230.
25. Doevelaar A.A.N., Bachmann M., Hölzer B. et al. Generation of Inhibitory Autoantibodies to ADAMTS13 in Coronavirus Disease 2019 // medRxiv. 2021.03.18.21253869.  
<https://doi.org/10.1101/2021.03.18.21253869>
26. Althaus K., Marini I., Zlamal J. et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection // Blood. 2021. V. 137 (8). P. 1061–1071.
27. Brodard J., Kremer Hovinga J.A., Fontana P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies // J. Thromb. Haemost. 2021. V. 19 (5). P. 1294–1298.
28. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vac-

- cination // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (22). P. 2092–2101.
29. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. *et al.* Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021. V. 51 (2). P. 446–453.
  30. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. *et al.* Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 587517.
  31. Wang G., Wang Q., Wang Y. *et al.* Presence of Anti-MDA5 Antibody and Its Value for the Clinical Assessment in Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 791348.
  32. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W. *et al.* Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // *PLoS One*. 2021. V. 16 (9). P. e0257016.
  33. Murphy W.J., Longo D.L. A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386 (4). P. 394–396.
  34. Wang E.Y., Mao T., Klein J. *et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature*. 2021. V. 595 (7866). P. 283–288.
  35. Chang S.E., Feng A., Meng W. *et al.* New-Onset IgG Autoantibodies in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Natura Com.* 2021. V. 12. P. 5417.
  36. Bastard P., Zhang Q., Zhang S.Y. *et al.* Type I interferons and SARS-CoV-2: from cells to organisms // *Curr. Opin. Immunol.* 2022. V. 74. P. 172–182.
  37. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Nguyen D.C. *et al.* Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19 // *Nat. Immunol.* 2020. V. 21 (12). P. 1506–1516.
  38. Schett G., McInnes I.B., Neurath M.F. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385 (7). P. 628–639.
  39. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19 // *Biomed. Pharmacother.* 2020. V. 131. P. 110698.
  40. Wang Y., Zhu K., Dai R. *et al.* Specific Interleukin-1 Inhibitors, Specific Interleukin-6 Inhibitors, and GM-CSF Blockades for COVID-19 (at the Edge of Sepsis): A Systematic Review // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 12. P. 804250.
  41. Gajjala B.K., Zhou M.M. Calming the cytokine storm of COVID-19 through inhibition of JAK2/STAT3 signaling // *Drug. Discov. Today*. 2022. V. 27 (2). P. 390–400.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

COVID-19: ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА

© 2022 г. С. Н. Авдеев<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>b</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

\*E-mail: serg\_avdeev@list.ru

Поступила в редакцию 01.02.2022 г.

После доработки 03.02.2022 г.

Принята к публикации 10.03.2022 г.

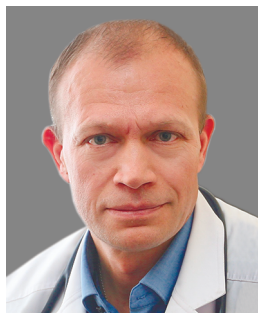
COVID-19 характеризуется тяжёлым течением приблизительно у 5–10% пациентов с необходимостью их перевода в отделение интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции лёгких, что связано с очень высоким риском неблагоприятного прогноза. В настоящее время в реальной клинической практике при ведении тяжёлых пациентов с COVID-19 достаточно широко применяется неинвазивная вентиляция лёгких — НВЛ (в некоторых странах — до 60% всех методов респираторной поддержки). В большинстве исследований, посвящённых эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, потребность в интубации трахеи и госпитальная летальность при использовании НВЛ в среднем составили 20–30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности этого метода. Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному использованию prone-позиции у неинтубированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19. В ряде исследований показано, что prone-позиция может снизить потребность в искусственной вентиляции лёгких и госпитальную летальность. К медикаментозным препаратам, доказавшим свою эффективность при тяжёлых формах COVID-19, относятся ремдесивир, системные глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, барицитиниб и антикоагулянты. Среди новых перспективных направлений медикаментозной терапии можно отметить использование тиол-содержащих препаратов (N-ацетилцистеин), ингаляционного сурфактанта и ингаляционных аналогов простациклина.

**Ключевые слова:** COVID-19, прогноз, неинвазивная вентиляция лёгких, prone-позиция, N-ацетилцистеин, сурфактант, простациклин, илопрост.

DOI: 10.31857/S0869587322070039

Многоцентровые исследования показали, что от 5 до 32% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нуждаются в переводе в отделение интенсивной терапии (ОИТ), в основном по поводу гипоксемической острой дыхательной

недостаточности (ОДН). Действительно, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностируется у 40–96% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, а 30–88% из них нуждаются в инвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [1]. Большинство тяжёлых и критических пациентов отделений интенсивной терапии — люди пожилого возраста, страдающие ожирением, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. Зарегистрированная смертность в этих отделениях колеблется от 16 до 78%, а у пациентов, получающих ИВЛ, она стабильно выше — до 88%. В нескольких крупных многоцентровых исследованиях на большой когорте пациентов продемонстрировано, что пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, ожирение, наличие в



АВДЕЕВ Сергей Николаевич — академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий клиническим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России, главный пульмонолог Минздрава России.



анамнезе сахарного диабета, хронического заболевания лёгких наряду с потребностью в ИВЛ являются независимыми предикторами смертности в отделениях интенсивной терапии.

Как показано в исследовании LUNG-SAFE, при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19, продолжительность ИВЛ значительно выше, чем в отсутствие этого фона: 26 (13–43) дней и 14 (7–23) дней соответственно.

Настоящий обзор посвящён методам респираторной поддержки и медикаментозной терапии, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении пациентов с тяжёлыми и критическими формами COVID-19.

**Респираторная поддержка.** Традиционно считалось, что при ОРДС ранняя интубация (введение эндотрахеальной трубки в трахею с целью обеспечения проходимости дыхательных путей) и ИВЛ способны повысить выживаемость пациентов. Однако, с учётом неблагоприятного прогноза при использовании ИВЛ у пациентов с COVID-19, в настоящее время всё большее внимание уделяют методам неинвазивной респираторной поддержки, к которой относят высокопоточную кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию лёгких (НВЛ).

*Неинвазивная вентиляция лёгких* — метод респираторной поддержки, при котором основной интерфейс — маска или шлем — легко накладывается и отсоединяется от дыхательных путей пациента [2]. В отличие от традиционной ИВЛ не требуется наложения искусственных дыхательных путей (интубационной трубки, трахеостомы), сохраняются функции глотания, приёма пищи, уменьшается потребность в седативных препаратах и самое важное — существенно снижается риск развития прямых повреждений дыхательных путей и нозокомиальных инфекций.

С момента возникновения пандемии роль НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 — предмет бурных споров и обсуждений. В совместном руководстве, выпущенном в Великобритании Обществом интенсивной терапии, Ассоциацией анестезиологов и Королевским колледжем анестезиологов в начале 2020 г, говорилось, что “следует избегать использования НВЛ или аналогичных устройств”, отмечалось, что “нет никаких преимуществ в выживаемости по сравнению с обычной кислородотерапией, а риск заражения вирусом может быть выше”. Всемирная организация здравоохранения в 2020 г. рекомендовала использовать НВЛ только у отдельных пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью. Однако уже спустя несколько месяцев с начала пандемии в рекомендациях Национальной службы здравоохранения Великобритании НВЛ

стала рассматриваться как первая линия респираторной поддержки при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [3]. Подобный подход был также вскоре поддержан в Италии, России и других странах [4, 5].

НВЛ помогает рекрутировать спавшиеся альвеолы и уменьшает работу дыхания [5, 6]. Рандомизированные клинические исследования и руководства поддерживают использование НВЛ в качестве терапии первой линии при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) с респираторным ацидозом и при острой сердечной недостаточности [2, 7, 8]. Однако оценка эффективности метода при острой гипоксемической дыхательной недостаточности достаточно противоречива.

При гипоксемической ОДН основными целями служат улучшение оксигенации, снижение работы дыхания (работа по преодолению всех видов сопротивления, выполняемая дыхательными мышцами при вентиляции лёгких), уменьшение одышки. Первой цели обычно можно достичь, используя более высокие уровни положительного давления в конце выдоха для вовлечения (рекрутирования) в процесс вентиляции неventилируемых или плохо вентилируемых альвеол [6], что приводит к повышению функциональной остаточной ёмкости лёгких, снижению вентиляционно-перфузионного (V/Q) дисбаланса и шунта и, следовательно, к улучшению оксигенации. Кроме того, применение более высоких уровней положительного давления стабилизирует дыхательные пути, уменьшает неоднородность распределения лёгочных объёмов, снижает нагрузку на дыхательную мускулатуру.

В метаанализе, включавшем 25 исследований с участием 3804 пациентов с гипоксемической ОДН, было показано, что по сравнению со стандартной кислородной терапией неинвазивная вентиляция лёгких с помощью шлемов (отношение риска<sup>1</sup> 0.26) и лицевых масок (ОР 0.76) снижает необходимость интубации трахеи [9]. НВЛ с использованием обоих интерфейсов — шлема (ОР 0.40) и лицевых масок (ОР 0.83) снижает риск смерти.

К настоящему времени опубликовано более 50 исследований эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19; подавляющее их большинство — открытые, наблюдательные (обсервационные) и лишь несколько — рандомизированные контролируемые. В число как первых, так и вторых были включены пациенты с тяжёлой гипоксемической ОДН, состояние которых соот-

<sup>1</sup> Отношение риска (ОР) — показатель, чаще всего используемый при оценке изменений выживаемости. ОР равное 0.5 означает, что в группе вмешательства риск смерти в 2 раза ниже, чем в контрольной.



ветствовало проявлениям тяжёлого или средне-тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома по Берлинской классификации: средние исходные значения соотношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  варьировали от ~75 до 200 мм рт. ст., то есть, согласно классическим канонам, эти пациенты имели показания для проведения ИВЛ [10, 11]. О достаточно высокой эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 свидетельствуют данные, касающиеся доли интубированных и умерших пациентов. Безусловно, представленные результаты довольно неоднородны — летальность пациентов варьировала от 0 до 74%, а потребность в интубации трахеи — от 22 до 38%. Судя по большинству исследований, потребность в интубации трахеи и показатели госпитальной летальности составили в среднем 20–30% [11].

В популяционном исследовании, проведённом в Италии с участием 1400 пациентов стационаров, было обследовано 520 человек с симптомами ОДН на фоне COVID-19 [12]. Из 520 пациентов 408 (78.5%) получали только кислородотерапию, 46 (8.8%) — только НВЛ, 25 (4.8%) — инвазивную ИВЛ после НВЛ и 41 (7.9%) — только инвазивную ИВЛ. Спустя 60 дней смертность не увеличивалась при ИВЛ после НВЛ (32.0%) по сравнению с только инвазивной ИВЛ (36.6%) [12], что позволяет высказать предположение о безопасности неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с ОДН на фоне COVID-19.

Утечка воздуха, дискомфорт и повреждение кожи ограничивают переносимость НВЛ с применением лицевой маски, затрудняют длительную терапию с определёнными настройками (например, с высоким положительным давлением в дыхательных путях в конце выдоха). Использование шлема, представляющего собой прозрачный колпак, закрывающий всю голову и закрепляемый мягким воротником на шее пациента, в значительной мере избавляет терапию от этих недостатков и может служить альтернативой при назначении НВЛ [13].

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором приняли участие 109 пациентов с ОДН на фоне COVID-19 (соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <sup>2</sup> менее 200 мм рт.ст.), сравнивали эффекты высокопоточной кислородотерапии и НВЛ с использованием шлема [13]. Последняя не привела к значительному улучшению основного результата (числа дней без респираторной поддержки), однако значительно снизила частоту интубации трахеи. НВЛ со шлемом может быть предпочтительной стратегией для улучшения исходов у пациентов с COVID-19.

<sup>2</sup>  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  — индекс оксигенации,  $\text{PaO}_2$  — парциальное давление кислорода,  $\text{FiO}_2$  — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе.

В многоцентровом трёхгрупповом открытом адаптивном рандомизированном контролируемом исследовании [14] госпитализированные пациенты с ОДН, вызванной COVID-19, были случайным образом распределены в группы терапии СИПАП (от англ. CPAP — Constant Positive Airway Pressure) — искусственной вентиляции лёгких с применением постоянного положительного давления, высокопоточной кислородотерапии и обычной оксигенотерапии. Первичной точкой исследования была комбинация интубации трахеи или смертности в течение 30 дней. За 13 месяцев 1272 участника были рандомизированы и включены в анализ: 380 пациентов — терапия СИПАП (29.9%); 417 пациентов — высокопоточная кислородотерапия (32.8%); 475 пациентов — традиционная оксигенотерапия (37.3%). Потребность в интубации трахеи или смертность в течение 30 дней были ниже в группе СИПАП. Разницы между высокопоточной кислородотерапией и традиционной оксигенотерапией не обнаружилось. Таким образом, СИПАП по сравнению с традиционной кислородной терапией снижала комбинированный исход интубации или смерти в течение 30 дней после рандомизации у госпитализированных взрослых с ОДН, вызванной COVID-19.

*Прональная позиция у неинтубированных пациентов.* С момента первого описания в 1970-х годах вплоть до пандемии COVID-19 прональная позиция (положение лёжа на животе) использовалась только при тяжёлой гипоксемической острой дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ. Предлагаемые механизмы улучшения оксигенации включают лучшее  $\text{V}/\text{Q}$ <sup>3</sup> соответствие, перераспределение кровотока, изменения объёма лёгких и комплайенса (податливости) грудной стенки. Согласно результатам нескольких рандомизированных контролируемых исследований, прональная позиция у пациентов с тяжёлым острым респираторным дистресс-синдромом на инвазивной ИВЛ повышает выживаемость.

Сегодня известно, что положение пациента лёжа на животе может эффективно улучшить оксигенацию и снизить инспираторное усилие у неинтубированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью без использования каких-либо дополнительных ресурсов. В одном из первых исследований с участием таких пациентов, получавших кислород или высокопоточную кислородотерапию/НВЛ при умеренной и тяжёлой ОДН, сообщалось об улучшении оксигенации, но оно не сохранялось после ресупинации (переворачивании) пациентов [15].

<sup>3</sup>  $\text{V}/\text{Q}$  — количество воздуха, которое достигает альвеол, делённое на количество кровотока в капиллярах лёгких.

Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному использованию прональной позиции у неинтубированных пациентов с ОДН на фоне COVID-19. Согласно данным международного опроса, проведённого в 40 странах с участием 502 респондентов, прональная позиция применялась в 46.2% лечебных центров [16], но несмотря на большой интерес к ней медицинских сообществ, доказательства её эффективности по-прежнему ограничены.

В мультицентровом ретроспективном сравнительном исследовании с участием 827 неинтубированных пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 прональная позиция была ассоциирована с меньшей необходимостью в ИВЛ (23.6% против 40.4%) и меньшей госпитальной летальностью (20% против 37.9%) [17].

В проспективном метаисследовании с использованием данных шести открытых рандомизированных контролируемых исследований приняли участие 1126 пациентов с гипоксемической ОДН на фоне COVID-19, которым потребовалась респираторная поддержка с помощью высокопоточной кислородотерапии. Они были случайным образом распределены на 2 группы: в положении лёжа на животе и стандартный уход [18]. Положительный эффект наблюдался у 223 (40%) из 564 пациентов, которым была назначена прональная позиция в бодрствующем состоянии, и у 257 (46%) из 557 пациентов, проходивших стандартное лечение. На 28-й день терапии при сравнении прональной позиции со стандартным лечением отношение рисков для интубации составило 0.75, а для смертности — 0.87. Было продемонстрировано, что у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 положение лёжа на животе снижает частоту неудач лечения и потребность в интубации.

С другой стороны, некоторые исследования показали отрицательные результаты. Крупное ретроспективное обсервационное исследование, включающее 166 случаев ОДН на фоне COVID-19, нуждающихся в добавлении кислорода ( $>3$  л/мин) и тахипноэ ( $>24$  дыханий в минуту), не показало различий в частоте интубации при прональной позиции (58%) и рутинной терапии (49%) [19]. Таким образом, преимущества прональной позиции у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 ещё предстоит подтвердить.

Следует отметить нежелательные явления. В числе побочных эффектов прональной позиции — дискомфорт, кровотечение из носа, боль в груди, спине, пролежни. Вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, случайное отключение кислородной поддержки также могут возникать при положении лёжа на животе.

Пока нет единого мнения, каким характеристикам должен соответствовать пациент, которому следует рекомендовать прональную позицию. В большинстве исследований позиционирование в состоянии бодрствования применялось к пациентам с гипоксической ОДН от лёгкой до умеренной степени тяжести. Те, кому требовалась срочная интубация, или пациенты с изменённым психическим статусом, гемодинамической нестабильностью, травмой или внутрибрюшной гипертензией не соответствовали критериям для применения прональной позиции. Нет единого мнения и об оптимальной продолжительности, а также частоте процедуры. Продолжительность прональной позиции для каждого сеанса варьировала от  $<1$  ч до  $>18$  ч, сеансы повторялись в течение дня.

В многоцентровом проспективном когортном исследовании с участием 335 пациентов оценивалось влияние длительности прональной позиции на риск интубации трахеи и госпитальной летальности у пациентов с ОДН, связанной с COVID-19 [20]. 187 (56%) из них находились в прональной позиции в течение 12 (95%) часов в день, а 148 (44%) служили контролем. После поправки на другие вмешивающиеся факторы показатель отношения шансов (ОШ)<sup>4</sup> для интубации трахеи в группе прональной позиции составил 0.36 с постепенным снижением по мере увеличения продолжительности сеансов. Скорректированное ОШ госпитальной летальности в группе прональной позиции  $\geq 6$  ч/день составило 0.47. Воздействие положения лёжа на животе  $\geq 8$  ч в день привело к дальнейшему снижению ОШ (0.37). Таким образом, в исследуемой популяции прональная позиция в течение  $\geq 6$  ч в день снижала риск интубации трахеи, а воздействие в течение  $\geq 8$  ч в день снижало риск госпитальной летальности.

Признаётся, что прональная позиция эффективна не во всех случаях, очень сложно предсказать её стойкое влияние на оксигенацию. В нашем с коллегами исследовании проведена оценка изменений аэрации лёгких с помощью УЗИ как возможного способа предсказания ответа со стороны оксигенации при прональной позиции [21]. Значительное увеличение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (более 20 мм рт.ст.) было отмечено у 72.7% пациентов. У реагирующих на прональную позицию исходные нарушения аэрации в задних отделах лёгких были более выраженными ( $p = 0.006$ ) ( $p$  — вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы). Снижение общего балла по шкале оценки УЗИ лёгких и балла УЗИ задних отделов было значительно выше у реагирующих ( $p < 0.001$ ). Таким

<sup>4</sup> Отношение шансов (ОШ) — характеристика, применяемая в математической статистике для количественного описания тесноты связи признака А с признаком В в некоторой статистической популяции.

образом, у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 ответ на прональную позицию, вероятно, зависит от степени и локализации изменений лёгочной ткани. Изменения аэрации, оцениваемые с помощью УЗИ лёгких, могут быть полезны для прогнозирования реакции оксигенации на прональную позицию у бодрствующих неинтубированных пациентов с ОДН, связанной с COVID-19.

**Принятые подходы к медикаментозной терапии COVID-19.** В соответствии с двухфазной моделью течения COVID-19 ожидается, что противовирусная терапия будет иметь наибольшую пользу на ранних стадиях заболевания, а направленная на иммунный ответ пациента окажет позитивное влияние позднее. Это разделение нагляднее различимо с точки зрения условий оказания помощи (амбулаторная, стационарная, интенсивная терапия).

Данные о госпитализированных пациентах, не находящихся в критическом состоянии, свидетельствуют о пользе медикаментозного воздействия, направленного как на вирус, так и на системное воспаление, вызванное инфекцией. В числе препаратов такого рода отметим ремдесивир, ингибитор вирусной РНК-полимеразы; американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов он одобрен для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. В многоцентровом рандомизированном контрольном исследовании с участием 1062 госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, у получавших ремдесивир было отмечено более быстрое выздоровление по сравнению с плацебо (медиана 10 против 15 дней,  $p < 0.001$ ) [22]. Однако многоцентровое открытое исследование, в котором оценивали ремдесивир вместе с тремя другими перепрофилированными противовирусными препаратами для лечения COVID-19, не выявило преимуществ ремдесивира в плане смертности по сравнению с контрольной группой [23].

В прагматическом рандомизированном открытом исследовании с участием 6425 пациентов в 176 больницах Великобритании лечение дексаметазоном (по 6 мг в течение 10 дней) было связано со снижением 28-дневной смертности среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [24]. Метаанализ других небольших исследований по изучению эффективности системных глюкокортикостероидов (ГКС) при COVID-19 согласовывался с результатами указанного исследования. Снижение смертности, по-видимому, ограничивалось пациентами стационаров, получавшими дополнительный кислород, включая высокопоточную кислородотерапию и ИВЛ. К сожалению, авторами не проведено разграничений между обычной кислородотерапией и высо-

копоточной, поэтому эффект лечения у некротических больных не ясен.

Поскольку ингибирование интерлейкина-6 (IL-6) эффективно при синдроме высвобождения цитокинов, который может иметь некоторое сходство с критическим течением COVID-19, были проведены исследования по оценке эффективности ингибиторов рецепторов IL-6: тоцилизумаба и сарилумаба. В то время как общие результаты кажутся неоднозначными, многочисленные испытания указывают на потенциальную пользу тоцилизумаба в некоторых подгруппах более тяжёлых пациентов, особенно при назначении в течение 24 ч после поступления в отделение интенсивной терапии у пациентов, нуждающихся в высокопоточной кислородотерапии, НВЛ или ИВЛ [25].

Барicitиниб служит селективным ингибитором янус-киназ 1 и 2. В рандомизированном контрольном исследовании этот препарат в сочетании с ремдесивиром сокращал время до выздоровления по сравнению с ремдесивиром в отдельности, с наиболее сильным эффектом при остром респираторном дистресс-синдроме [26]. Однако остаётся неясным, приносит ли барицитиниб дополнительную пользу пациентам, уже получающим глюкокортикостероиды.

В связи с доказанной связью COVID-19 и сосудистых тромбозов коалиция трёх многоцентровых рандомизированных открытых исследований сравнила терапевтическую дозу гепаринов со стандартной профилактической дозировкой у госпитализированных пациентов с COVID-19 [27]. Опубликованные результаты свидетельствуют о снижении органной недостаточности у пациентов в некротическом состоянии, получающих полную дозу антикоагулянтов, но об отсутствии пользы от высокой дозы у пациентов в критическом состоянии.

**Перспективные подходы к медикаментозной терапии COVID-19. Тиол-содержащие препараты.** В настоящее время ведётся достаточно много дискуссий о возможной роли окислительного стресса в патогенезе COVID-19. У госпитализированных пациентов была продемонстрирована выраженная связь между биомаркерами окислительного стресса и тяжестью заболевания. Повышенный уровень стресса и снижение антиоксидантных индексов могут усугубить тяжесть течения COVID-19 [28]. Чрезмерный окислительный стресс может быть причиной альвеолярного повреждения, тромбоза и дисрегуляции эритроцитов, наблюдаемых при COVID-19.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что N-ацетилцистеин (NAC) и эрдостеин, которые также классифицируются как муколитические агенты, будучи тиоловыми препаратами, проявляют множественное фармакологическое

действие, имеющее отношение к лечению ряда респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) [28]. Помимо мощных антиоксидантных и противовоспалительных свойств эти препараты проявляют антибактериальную и противовирусную активность, способны влиять на тонус бронхов. Тиол-содержащие препараты могут модулировать воспаление и окислительный стресс, действуя через NF- $\kappa$ B (ингибитор пути). Учитывая важность окислительного стресса при COVID-19 и фармакологические свойства препаратов на основе тиолов, можно высказать предположение о вероятной роли тиолов в лечении COVID-19. Пероральный и внутривенный глутатион, а также его предшественники, такие как N-ацетилцистеин (НАС) и эрдостеин, могут стать основой нового подхода к лечению и применяться для блокирования NF- $\kappa$ B, устранения синдрома цитокинового шторма и респираторного дистресса, наблюдаемых у пациентов, страдающих COVID-19 [28].

В двухцентровом ретроспективном когортном исследовании в Греции, включавшем 82 пациента с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, сообщалось о более низкой частоте прогрессирования тяжёлой дыхательной недостаточности, уменьшении потребности в ИВЛ и риска летальных исходов при получении пациентами НАС в дозе 1200 мг/сут [29].

В российском исследовании случай-контроль 24 пациентов с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 и рентгенологическими данными, соответствующими тяжёлой пневмонии, вызванной COVID-19, получали НАС в суточной дозе 1200–1800 мг внутривенно, 22 пациента были включены в исследование как контрольная группа [30]. Терапия НАС обеспечила значительное улучшение параметров оксигенации и снижение уровня С-реактивного белка как маркера воспаления, числа баллов по шкале NEWS-2 и продолжительности госпитализации. Кроме того, в группе приёма по данным компьютерной томографии было отмечено более быстрое снижение уровней С-реактивного белка и объёма поражения лёгочной паренхимы, а также восстановление показателей оксигенации [31].

Однако в бразильском исследовании, в котором 67 пациентов с тяжёлой формой COVID-19 были рандомизированы для получения НАС в дозе 21 г (приблизительно 300 мг/кг) в течение 20 ч и 68 пациентов — в группу контроля, различий между двумя группами, имея в виду необходимость инвазивной ИВЛ, выявлено не было [32]. Не обнаружено различий и по вторичным конечным точкам (смертность, госпитализация в ОИТ, время инвазивной ИВЛ).

Несмотря на противоречивые клинические данные, фармакология тиол-содержащих препаратов предполагает, что их следует рассматривать в качестве дополнительной терапии у пациентов с пневмонией и другими осложнениями COVID-19, а также в качестве дополнения к стандартному лечению пациентов, выписанных из стационара после COVID-19. В настоящее время проводится несколько клинических рандомизированных контрольных исследований с целью изучения воздействия N-ацетилцистеина при COVID-19.

*Ингаляционный сурфактант.* Использование экзогенного сурфактанта (смеси поверхностно-активных веществ, выстилающих лёгочные альвеолы и бронхиальное дерево изнутри) может стать перспективным методом лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, ассоциированным с COVID-19. Лёгочный сурфактант продуцируется альвеолоцитами II-го типа, его основная функция — снижение поверхностного натяжения в альвеолах и тем самым предотвращение коллапса лёгких, поддержание газообмена. Кроме того, лёгочный сурфактант участвует в обеспечении барьерной и защитной функции лёгких, влияя на врождённый и адаптивный типы иммунного ответа. Сурфактант также обладает противовоспалительными свойствами, снижает выработку фактора некроза опухоли-альфа, IL-1, IL-6 и, таким образом, может эффективно способствовать восстановлению повреждённых альвеол при ОРДС, ассоциированном с COVID-19 [33].

SARS-CoV-2 преимущественно атакует альвеолоциты II типа, высвобождение вируса с последующей репликацией приводит клетки к апоптозу, в итоге — к гибели пациента. Повреждение альвеолоцитов II типа резко снижает продукцию лёгочного сурфактанта и его секрецию в альвеолярное пространство, что приводит к коллапсу альвеол и воспалению, повышению проницаемости капилляров, отёку и тромбозу микрососудов.

Терапия экзогенным сурфактантом безопасно и успешно применяется для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорождённых, однако её эффективность у взрослых пациентов с ОРДС пока не доказана. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях не удалось подтвердить эффективность терапии сурфактантом при ОРДС у взрослых, вероятно, из-за некоторых методологических ограничений, таких как неадекватность сроков, доз, способов доставки сурфактанта, гетерогенность групп пациентов с ОРДС.

На сегодня опубликовано несколько небольших исследований возможности применения экзогенного сурфактанта при ОРДС, ассоциированном с COVID-19 [33, 34]. В двух из них (включающих всего 5 и 7 пациентов) препарат

применялся у интубированных пациентов, вводился во время бронхоскопии. Первые результаты оказались весьма многообещающими: экзогенный сурфактант приводил к улучшению параметров оксигенации, увеличению статической податливости лёгких, кроме того, в одном из исследований была выявлена положительная тенденция к снижению смертности [34].

Возможно, раннее начало терапии экзогенным сурфактантом, до проведения интубации трахеи и ИВЛ, может оказаться ещё более эффективным. Теоретически такая терапия снизит риск прогрессирования заболевания, уменьшит потребность в интубации трахеи и ИВЛ и, возможно, снизит летальность. Один из доступных в настоящее время методов доставки сурфактанта — ингаляционный. Развитие технологий привело в последние годы к широкому внедрению в клиническую практику меш-небулайзеров с вибрирующей сеткой, которые улучшили лёгочную депозицию лекарственных препаратов и сократили время процедуры. Важно, что при использовании ингаляторов нового поколения ультраструктура и целостность сурфактанта, его характеристики не изменяются. В моделях на животных небулайзерная терапия сурфактантом сопровождалась меньшей частотой неблагоприятных гемодинамических эффектов по сравнению с болюсным введением, приводила к улучшению однородности распределения препарата. Следует отметить, что в России более 20 лет назад был разработан оригинальный сурфактант-БЛ на основе лёгких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к лёгочному сурфактанту человека.

Первое опубликованное исследование (в нём участвовали 122 пациента), посвящённое эффективности ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжёлых форм COVID-19, было выполнено в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова и Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) [35]. 56 пациентов получали ингаляционный сурфактант-БЛ в дозе 1 мг/кг 2–3 раза/день, 66 составили группу контроля. Среди получавших терапию сурфактантом умерли 14.3%, среди не получавших — 41% ( $p = 0.001$ ). Таким образом, судя по результатам этого пилотного исследования, ингаляционная терапия сурфактантом способна улучшить прогноз при тяжёлой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Автор данной статьи с коллегами использовали ингаляционный сурфактант-БЛ в суточной дозе 150–300 мг в качестве дополнительной опции для получавших НВЛ пациентов с COVID-19, ассоциированным с ОРДС [36]. Ингаляции проводились с помощью меш-небулайзера, поме-

щённого в дыхательный контур. На 5-й день терапии соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  у пациентов значительно улучшилось по сравнению с контрольной группой (184 (155–212) мм рт.ст. против 150 (91–173) мм рт.ст.,  $p = 0.02$ ). Ингаляционный сурфактант достоверно снижал потребность в переводе больных в отделение интенсивной терапии (24.2% против 46.9%,  $p = 0.05$ ) и инвазивной ИВЛ (18.2% против 40.6%,  $p = 0.04$ ). Продолжительность НВЛ и госпитализации были значительно короче в группе с использованием сурфактанта по сравнению с контрольной группой.

Эти предварительные данные позволяют предположить, что у пациентов с COVID-19, ассоциированным с ОРДС, находящихся на НВЛ, возможно использование небулайзерного сурфактанта, способствующее благоприятным исходам. Однако сегодня крайне необходимы данные более крупных клинических исследований, в том числе рандомизированных контролируемых. В связи с этим проводится ряд более крупных испытаний ингаляционной терапии сурфактантом при COVID-19, ассоциированным с ОРДС.

*Ингаляционные аналоги простаглицина.* Острый респираторный дистресс-синдром характеризуется диффузным альвеолярным поражением, приводящим к отёку и ателектазам. При ОРДС дисбаланс вазоконстрикции в хорошо вентилируемых областях и вазодилатации в плохо вентилируемых областях приводит к перераспределению кровотока из хорошо вентилируемых альвеол в плохо вентилируемые и V/Q дисбалансу, что, в свою очередь, вызывает гипоксемию. Другими факторами, способствующими снижению перфузии хорошо вентилируемых альвеол, являются обструкция сосудов из-за отёка, воспаления и (микро)тромбоза. Морфологические исследования показали, что лёгочный эндотелиит и микроангиопатия значительно чаще встречаются при COVID-19 по сравнению с другими вирусными респираторными заболеваниями.

Использование лёгочных вазодилататоров (препаратов, расширяющих сосуды) может уменьшить вазоконстрикцию, увеличить перфузию по лёгочным сосудам и улучшить оксигенацию. При ОРДС в качестве препаратов, способствующих избирательному увеличению притока крови к частично вентилируемым альвеолам, рассматривались ингаляционный оксид азота (NO) и ингаляционные аналоги простаглицина — эпопростенол, илопрост, трепростинил. Ингаляционные вазодилататоры имеют потенциальное преимущество — препарат доставляется только в вентилируемые участки лёгких.

Аналоги простаглицина обладают мощным сосудорасширяющим действием, лёгочная вазодилатация достигается за счёт повышения концентрации циклического аденозинмонофосфата

в гладкомышечных клетках, взаимодействия препаратов с рецепторами простациклина, открытия калиевых каналов и, возможно, путём антагонизма с эндотелином. Помимо того аналоги простациклина обладают антитромботическим, противовоспалительным и антипролиферативным действием, оказывая эти эффекты за счёт ингибирования активации тромбоцитов и подавления продукции IL-6 и фактора некроза опухоли-альфа. Важными терапевтическими эффектами простациклина при лечении COVID-19 являются модуляция экспрессии молекул адгезии и взаимодействия между макрофагами и активированным эндотелием. Аналоги простациклина также снижают лёгочную секвестрацию лейкоцитов и тромбоцитов, служащую важным механизмом развития ОРДС.

До пандемии COVID-19 было показано, что ингаляционный илопрост приводит к значительному улучшению соотношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и  $\text{PaO}_2$  без негативного влияния на механику лёгких или системную гемодинамику у пациентов с ОРДС и лёгочной гипертензией. К настоящему времени опубликовано несколько клинических исследований, посвящённых эффективности ингаляционных аналогов простациклина при тяжёлых формах COVID-19.

Эффективность и безопасность ингаляционного эпопростенола (iEpo) и ингаляционного NO у 38 пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией, находящихся на ИВЛ, изучена авторами работы [37]. Всем пациентам в качестве исходного лёгочного вазодилататора вводился ингаляционный эпопростенол. 16 пациентов (42%) были классифицированы как “ответчики” (увеличение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 10\%$ ) на iEpo со средним увеличением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  на 34.1 (24.3–53.9) мм рт.ст. Не было обнаружено каких-либо факторов, которые помогли бы предсказать, какие пациенты с рефрактерной гипоксемией могут получить пользу от терапии лёгочными вазодилататорами.

В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании его авторы обнаружили, что комбинированное использование ингаляционного iEpo и прональной позиции улучшало оксигенацию ( $84.0 \pm 25.6$  против  $124.7 \pm 62.7$  мм рт.ст.;  $p < 0.001$ ) у 43 интубированных пациентов с COVID-19 с рефрактерной гипоксемией, включая тех, которые не ответили на прональную позицию или iEpo по отдельности [38]. Эпопростенол доставляли путём непрерывной небулизации с помощью меш-небулайзера. У 27 пациентов (63%)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  улучшилось более чем на 20% при комбинации ингаляционного эпопростенола и прональной позиции, выживаемость оказалась более высокой среди “ответчиков” по сравнению

с не отреагировавшими на лечение (52 против 81%;  $p = 0.025$ ).

Первым и пока единственным исследованием эффективности ингаляционных аналогов простациклина у неинтубированных пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, стало исследование случай-контроль [39]. В общей сложности 23 пациента получили хотя бы одну ингаляцию илопроста, 22 были включены в контрольную группу. Илопрост вводили с помощью меш-небулайзера 4 раза в сутки в течение 5 дней. До этого 7 пациентов получали НВЛ, а 16 нуждались в дополнительной кислородотерапии. На 5-е сутки терапия привела к более значительному улучшению показателей  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  по сравнению с группой контроля. Исследование показало, что ингаляционный илопрост может быть возможной терапевтической опцией для улучшения оксигенации у неинтубированных пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19.

Насколько известно автору, публикации по рандомизированному контролируемым исследованиям эффективности ингаляционных аналогов простациклина при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, пока отсутствуют; однако в настоящее время проводится несколько таких испытаний.

\* \* \*

COVID-19 характеризуется тяжёлым течением приблизительно у 5–10% пациентов с необходимостью их перевода в отделение интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции лёгких, что связано с очень высоким риском неблагоприятного прогноза. В настоящее время в реальной клинической практике при ведении тяжёлых пациентов с COVID-19 достаточно широко применяется неинвазивная вентиляция лёгких — НВЛ (в некоторых странах — до 60% всех методов респираторной поддержки). В большинстве исследований, посвящённых эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19, потребность в интубации трахеи и госпитальная летальность при использовании НВЛ в среднем составили 20–30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности метода. Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному широкому использованию прональной позиции у неинтубированных пациентов с ОДН на фоне COVID-19. В ряде исследований показано, что прональная позиция может снизить потребность в ИВЛ и госпитальную летальность. К медикаментозным препаратам, доказавшим свою эффективность при тяжёлых формах COVID-19, относятся ремдесивир, системные глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, барицитиниб и антикоагулянты. Среди новых перспективных направлений медикаментозной терапии можно отметить использование тиол-со-

державных препаратов (N-ацетилцистеин), ингаляционного сурфактанта и ингаляционных аналогов простаглицина.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy // JAMA Intern. Med. 2020. V. 180. P. 1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jamaintern.2020.3539>
2. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций — к реальной клинической практике // Пульмонология. 2018. № 1. С. 32–35.
3. NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19 (confirmed or suspected). 2020, 6 April. Version 3. <https://amhp.org.uk/app/uploads/2020/03/Guidance-Respiratory-Support.pdf>
4. Vitacca M., Nava S., Santus P., Harari S. Early Consensus Management for non-ICU ARF SARS-CoV-2 Emergency in Italy: From Ward to Trenches // Eur. Respir. J. 2020; 2000632.
5. Авдеев С.Н., Царёва Н.А., Мерзоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе // Пульмонология. 2020. № 2. С. 151–163.
6. L'Her E., Deye N., Lellouche F. et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. № 9. P. 1112–1118.
7. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в стационаре и домашних условиях // Пульмонология. 2017. № 2. С. 232–249.
8. Avdeev S.N., Tretyakov A.V., Grigor'iants R.A. et al. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Anesteziol. Reanimatol. 1998. № 3. P. 45–51.
9. Ferreyro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure. A systematic review and meta-analysis // JAMA. 2020. V. 324. № 1. P. 57–67.
10. Avdeev S., Yaroshetskiy A., Tsareva N. et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19 // Amer. J. Emerg. Med. 2021. V. 39. P. 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.075>
11. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Пульмонология. 2020. № 5. P. 679–687.
12. Potalivo A., Montomoli J., Facondini F. et al. Sixty-day mortality among 520 Italian hospitalized COVID-19 patients according to the adopted ventilatory strategy in the context of an integrated multidisciplinary clinical organization: a population-based cohort study // Clin. Epidemiol. 2020. V. 12. P. 1421–1431.
13. Grieco D.L., Menga L.S., Cesarano M. et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial // JAMA. 2021. V. 325. № 17. P. 1731–1743.
14. Perkins G.D., Ji C., Connolly B.A. et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. MedRxiv, 2022. <https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379>
15. Scaravilli V., Grasselli G., Castagna L. et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study // J. Crit. Care. 2015. V. 30. № 6. P. 1390–1394.
16. Alqahtani J.S., Mendes R.G., Aldhahir A. et al. Global current practices of ventilatory support management in COVID-19 patients: an international survey // J. Multidiscip. Healthc. 2020. № 13. P. 1635–1648.
17. Perez-Nieto O.R., Escarraman-Martinez D., Guerrero-Gutierrez M.A. et al. APRONOX group. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study // Eur. Respir. J. 2021; 2100265.
18. Ehrmann S., Li J., Ibarra-Estrada M., Perez Y. et al. Awake Prone Positioning Meta-Trial Group. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial // Lancet Respir. Med. 2021. V. 9 (12). P. 1387–1395.
19. Padrao E.M.H., Valente F.S., Besen B.A.M.P. et al. Awake prone positioning in COVID-19 hypoxemic respiratory failure: exploratory findings in a single-center retrospective cohort study // Acad. Emerg. Med. 2020 V. 27 (12). P. 1249–1259.
20. Esperatti M., Busico M., Fuentes N.A. et al. Argentine Collaborative Group on High Flow and Prone Positioning. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study // Crit. Care. 2022. V. 26 (1). P. 16.
21. Avdeev S.N., Nekudova G.V., Trushenko N.V. et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome // Crit. Care. 2021. V. 25(1). P. 35.
22. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report // New Engl. J. Med. 2020. V. 383. P. 1813–1826.
23. WHO Solidarity Trial Consortium. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results // N. Engl. J. Med. 2021. V. 384. № 6. P. 497–511.
24. RECOVERY Collaborative Group. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. V. 384. № 8. P. 693–704.
25. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY):

- a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. 2021. V. 397 (10285). P. 1637–1645.
26. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. *et al.* ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. № 9. P. 795–807.
  27. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators. Lawler P.R., Goligher E.C., Berger J.S. *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385. № 9. P. 790–802.
  28. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S.S. *et al.* Use of Thiols in the Treatment of COVID-19 // *Current Evidence. Lung*. 2021. V. 199. № 4. P. 335–343.
  29. Assimakopoulos S.F., Aretha D., Komninos D. *et al.* N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study // *Infect. Dis. (Lond)*. 2021. V. 53. № 11. P. 847–854.
  30. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients // *J. Infect.* 2022. V. 84. № 1. P. 94–118.
  31. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М. и др. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжёлой COVID-ассоциированной пневмонии // *Пульмонология*. 2021. № 1. С. 21–29.
  32. de Alencar J.C.G., Moreira C.L., Muller A.D. *et al.* COVID Register Group. Double-blind randomized placebo-controlled With N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* 2021. V. 72. № 11. P. e736–741.
  33. Busani S., Dall'Ara L., Tonelli R. *et al.* Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020. V. 14. P. 1–6.
  34. Piva S., DiBlasi R.M., Slee A.E. *et al.* Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study // *Respir. Res.* 2021. V. 22. P. 20. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01603-w>
  35. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А. и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжёлой формы COVID-19-пневмонии // *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020. № 9. С. 6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>
  36. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Y. *et al.* Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome // *Respir. Med.* 2021. V. 185. P. 106489.
  37. DeGrado J.R., Szumita P.M., Schuler B.R. *et al.* Evaluation of the Efficacy and Safety of Inhaled Epoprostenol and Inhaled Nitric Oxide for Refractory Hypoxemia in Patients with Coronavirus Disease 2019 // *Crit. Care Explor.* 2020. 2 (10). P. e0259.
  38. Li J., Fink J.B., Augustynovich A.E., Mirza S. *et al.* Effects of Inhaled Epoprostenol and Prone Positioning in Intubated Coronavirus Disease 2019 Patients with Refractory Hypoxemia // *Crit. Care Explor.* 2020. V. 2 (12). P. e0307.
  39. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Kosanovic D. *et al.* Inhaled iloprost improves gas exchange in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. 2021. V. 25. № 1. Article number 258.



НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ДИФФУЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО  
COVID-19

© 2022 г. А. В. Аверьянов<sup>а,\*</sup>, О. В. Данилевская<sup>а,\*\*</sup>

<sup>а</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

\*E-mail: [averyanovav@mail.ru](mailto:averyanovav@mail.ru)

\*\*E-mail: [danless@mail.ru](mailto:danless@mail.ru)

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 11.02.2022 г.

Принята к публикации 09.03.2022 г.

В статье проанализированы наиболее частые причины диффузных интерстициальных поражений лёгких у больных, перенёсших COVID-19, часто либо имитирующие его, но имеющие другую природу, либо сохраняющиеся вследствие длительного персистирирования SARS-CoV-2 в нижних дыхательных путях. Авторами предложен диагностический алгоритм, позволяющий в большинстве случаев поставить правильный диагноз, ключевым звеном которого является исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидное поражение лёгких, интерстициальное заболевание лёгких, персистрирование SARS-CoV-2, бронхо-альвеолярный лаваж.

DOI: 10.31857/S0869587322070040

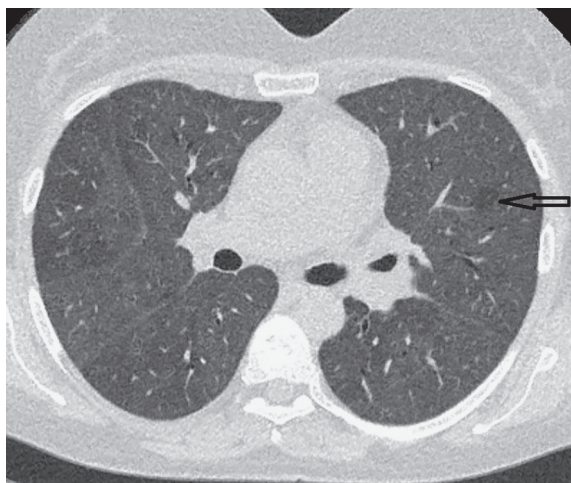
Уже через несколько месяцев после начала пандемии COVID-19 врачи столкнулись со случаями рецидивирующих диффузных интерстициальных процессов в лёгких, клинически, рентгенологически, а часто и лабораторно похожих на острую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Участие этих пациентов стали повторные госпитализации в ковидные госпитали с

многократными курсами этиотропной и иммуносупрессивной терапии, несмотря на отрицательные в большинстве случаев показатели ПЦР-анализа к коронавирусу в мазках из носо- и ротоглотки. Многие больные отвечали на лечение кортикостероидами и антицитокиновыми препаратами, однако после его завершения болезнь возвращалась в прежней форме. У некоторой части пациентов противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия не давала эффекта, болезнь либо персистировала, либо прогрессировала, порой приводя к летальному исходу. По мере роста числа переболевших COVID-19 случаев интерстициальных поражений лёгких в постковидном периоде становится всё больше. В данной статье мы анализируем спектр патологических процессов в лёгких, развивающихся после новой коронавирусной инфекции, а также предлагаем диагностический алгоритм, позволяющий в большинстве случаев установить точную причину болезни и назначить правильное лечение.

Опираясь на собственный опыт работы с пациентами с персистирующими диффузными интерстициальными процессами в лёгких в постковидном периоде, приходим к выводу, что их можно разделить на 4 основные группы.



АВЕРЬЯНОВ Александр Вячеславович — член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА. ДАНИЛЕВСКАЯ Олеся Васильевна — доктор медицинских наук, учёный секретарь НИИ пульмонологии ФМБА.



**Рис. 1.** Пневмоцистная пневмония, развившаяся через 2 месяца после COVID-19 у длительно лечившегося высокими дозами системных глюкокортикостероидов

Разлитые зоны “матового стекла”, totally заполняющего паренхиму лёгких. Слева — единичная непоражённая доля (стрелка)

**1. Интерстициальные пневмонии, вызванные оппортунистическими возбудителями.** Одной из наиболее часто встречавшихся нам оппортунистических инфекций оказалась пневмония, *Pneumocystis jirovecii*. Причём её возбудитель вызывал интерстициальные поражения не только у лиц с исходным иммунодефицитом, но и у некоторых пациентов с тяжёлым течением COVID-19, подвергавшихся мощной, часто длительной и бесконтрольной иммуносупрессии. Клинически болезнь проявлялась фебрильной или субфебрильной лихорадкой, диффузными зонами “матового стекла” (рис. 1), часто с так называемыми воздушными ловушками на компьютерной томограмме грудной клетки, лейко- и лимфопенией, повышением уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6 в анализах крови, другими словами, практически полностью повторяя признаки COVID-19. Несколько подобных случаев уже описано в литературе, в том числе протекающих с признаками “цитокинового шторма”, поэтому насторожённость в отношении пневмоцистной пневмонии при рецидивирующем постковидном поражении лёгких непременно должна присутствовать [1, 2]. С появлением высокочувствительных тест-систем для выявления РНК SARS-CoV-2 любой отрицательный результат ПЦР-анализа на COVID-19 у больного с острым диффузным поражением лёгких должен рассматриваться с позиций возможного альтернативного диагноза, в первую очередь — пневмоцистной пневмонии, в том числе у пациентов, первично госпитализируемых в ковидные стационары.



**Рис. 2.** Инвазивный аспергиллез лёгких у больной после тяжёлого COVID-19

В нижней доле правого лёгкого — толстостенная полость с внутриполостными включениями (симптом “погремушки”). Двусторонние фокусы консолидации неправильной формы с обеих сторон, ретикулярные изменения

Ещё в начале пандемии мы описали у ВИЧ-инфицированной пациентки случай тяжёлой пневмоцистной пневмонии, по своим проявлениям мимикрирующей под COVID-19 [3]. Главный метод диагностики указанной инфекции — ПЦР-анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) к *P. jirovecii*. Лечение пневмоцистной пневмонии традиционное: высокие дозы триметоприма-сульфаметаксозола в сочетании с системными глюкокортикостероидами.

Следующей возможной подгруппой оппортунистических возбудителей постковидных поражений лёгких выступают грибковые инфекции, чаще всего *Aspergillus* spp. Подозревать такую инфекцию следует у всех больных с признаками вялотекущего воспаления, наличием зон консолидаций в лёгких, окружённых очагами отсева, и особенно в случае постковидных полостей в лёгких (рис. 2). Частота инвазивного аспергиллёза у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 достигает 30%, оказываясь одним из факторов негативного прогноза [4], если проблема не была вовремя распознана. В дальнейшем, после выписки из стационара именно пневмомикоз может определять персистирующую картину поражения лёгких. В числе методов диагностики инвазивного аспергиллёза — культуральное исследование мокроты или жидкости БАЛ, определение уровня галактоманна в крови или жидкости БАЛ, а также ПЦР-тестирование на ДНК аспергилл из бронхиального содержимого, мокроты или БАЛ [5]. В качестве диагностического препарата применим вариконазол.

Инвазивный кандидоз — второе по частоте грибковое осложнение после COVID-19. У пациентов с острой коронавирусной инфекцией выяв-

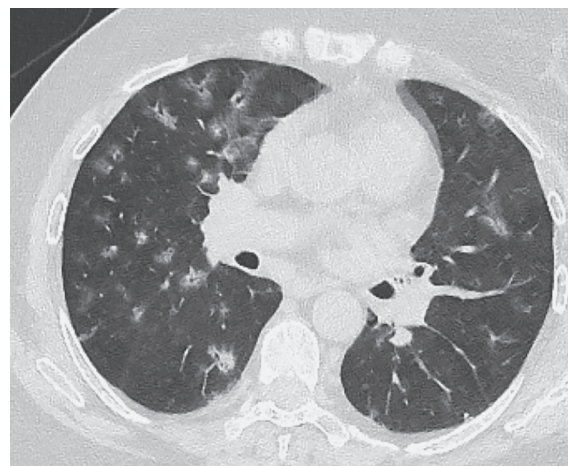
ляют представителей рода *Candida* — *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* и *C. Glabrata*. В постковидном периоде происходит существенное изменение микробиома кишечника, в нём начинает преобладать кандидозная флора [6]. Её транслокация может вызвать поражение многих органов вплоть до центральной нервной системы [7]. Диагностика лёгочного кандидоза строится на культуральном исследовании жидкости БАЛ, определении антигена маннана (олигосахарида клеточной стенки кандид) и ПЦР-тесте к кандиде в том же субстрате или (1-3)- $\beta$ -D-глюкана в сыворотке крови. Препаратами выбора для лечения инвазивного кандидоза служат эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин или микафунгин) [8].

Цитомегаловирусная пневмония после перенесённого COVID-19 — более редкий, но возможный случай [9], поэтому ПЦР-тестирование крови и БАЛ на цитомегаловирус, на наш взгляд, следует включать в перечень диагностических тестов при поиске оппортунистов-возбудителей.

Оживление латентных форм туберкулёза после новой коронавирусной инфекции также встречалось в нашей практике, однако этот процесс на компьютерной томограмме грудной клетки обычно проявляется в виде появляющихся очагов, а не диффузных интерстициальных изменений и поэтому менее сложен для диагностики.

Вирус Эпштейна–Барр, относящийся к группе герпес-вирусов, как латентная инфекция присутствует у 90% взрослого населения [10]. У 66% пациентов с сохраняющимися после перенесённого COVID-19 симптомами слабости, бессонницы, головной боли, миалгиями выявлены признаки реактивации этой вирусной инфекции [11]. Нельзя исключить, что упомянутый патоген может играть роль и в персистирующем поражении лёгких в постковидном периоде после иммуносупрессивной терапии, поскольку Эпштейн–Барр-ассоциированные пневмониты ранее были описаны у иммуноскомпрометированных пациентов [12].

**2. Ковид-индуцированные васкулиты с поражением лёгких.** На сегодня у специалистов сложилось вполне определённое мнение о том, что как SARS-CoV-2, так и противовирусные вакцины способны индуцировать развитие ряда аутоиммунных заболеваний — синдрома Гийена–Барре, аутоиммунных тиреоидитов, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулитов [13]. В литературе пока описано всего несколько случаев АНЦА-ассоциированных васкулитов, возникших в краткосрочном периоде после COVID-19 или вакцинации как в форме диффузных альвеолярных геморрагий, так и инфильтративного процесса с полостными образованиями в лёгких [14]. В нашей практике встретились как минимум два пациента с выявленными на компьютерных то-



**Рис. 3.** АНЦА-ассоциированный васкулит, развившийся в течение 1 месяца после вакцинации от COVID-19

Двусторонние фокусы “матового стекла” и консолидации с перибронховаскулярным распределением

мограммах признаками двусторонних перибронховаскулярных инфильтратов в лёгких, с персистирующей системной воспалительной реакцией после COVID-19 и вакцинации от SARS-CoV-2 (рис. 3). В обоих случаях исследование крови на антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе позволило поставить правильный диагноз, не прибегая к бронхоскопии и биопсии лёгкого.

**3. Интерстициальное поражение лёгких, вызванное персистенцией SARS-CoV-2.** После выхода в свет метаанализа [15] (он был проведён на основании 79 исследований, в которых приняли участие 5340 пациентов) с оценкой жизнеспособности SARS-CoV-2 по результатам анализа биологических культур, стало понятно, что новый коронавирус, во всяком случае его штаммы, вызвавшие первые две волны заболевания, имеют очень короткую активную фазу в организме инфицированного: за пределами 9 дней от начала заболевания не удалось идентифицировать живой вирус ни у одного пациента. Тем не менее есть больные, у которых SARS-CoV-2 может персистировать неделями и даже месяцами, вызывая как общие воспалительные симптомы, так и рецидивирующее интерстициальное поражение лёгких (рис. 4). К ним относятся больные с тяжёлым иммунодефицитом клеточного лимфоцитарного звена, в первую очередь с онкогематологическими заболеваниями, особенно получавшими иммуносупрессивную терапию, прежде всего ритуксимаб, до COVID-19 [16, 17]. Интересно, что у многих таких пациентов ПЦР-тест к SARS-CoV-2 со слизистых верхних дыхательных путей становится отрицательным, но при этом вирусная РНК определяется в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или в желудочно-кишечном тракте [18, 19].





**Рис. 4.** Персистирующее течение SARS-CoV-2 инфекции в течение 9 месяцев у 25-летнего пациента с В-клеточной лимфомой в анамнезе, завершившего курс лечения ритуксимабом накануне заболевания COVID-19

Двусторонние области “матового стекла” и фрагменты консолидации с субплевральным и перибронховаскулярным распределением

В нашей практике встретились пациентка с тяжёлой лимфопенией, лихорадкой и рецидивирующими фокусами “матового стекла” по данным компьютерной томографии. В силу невозможности провести БАЛ ей была выполнена пункция костного мозга, в которой ПЦР-тест к новому коронавирусу дал положительный результат через 5 месяцев после перенесённой острой инфекции. Таким образом, при подозрении на персистирующее течение COVID-19 следует обязательно выполнять ПЦР-тестирование жидкости БАЛ, кала или костного мозга (при наличии лимфопении) на SARS-CoV-2 для подтверждения возможной вирусной инфекции.

Лечение больных с длительно персистирующей коронавирусной инфекцией — трудная задача. Мы успешно применили у таких пациентов комбинацию плазмообмена (не менее 3-х литров плазмы) с замещением плазмой реконвалесцентов COVID-19 и большой дозы ковид-глобулина. После создания противовирусных моноклональных антител появилась надежда, что такие больные могут быть полностью излечены данными препаратами. Первый такой опыт лечения больного с трёхсотдневным персистированием коронавируса путём подкожного введения антител Regen-COV уже опубликован [16].

**4. Ковид-индуцированное интерстициальное заболевание лёгких (КИ-ИЗЛ).** По данным первого исследования, ретроспективно оценившего когорту таких пациентов, признаки КИ-ИЗЛ наблюдались у 4.8% выписанных из ковидного стационара больных. Несмотря на то, что эти больные всё чаще и чаще встречаются в пульмо-

нологической клинике, до настоящего времени не сформулировано ни определения болезни, ни единых подходов к их ведению. Опираясь на временной фактор болезни, рассмотренный в исследовании [20], мы предлагаем следующее определение: “постковидная интерстициальная болезнь лёгких — персистирующее интерстициальное воспаление в период более 6 недель после перенесённого COVID-19, не связанное с инфекцией, лекарственными или иными экзогенными факторами и системными заболеваниями”. Такой подход требует прежде всего исключения иных возможных причин интерстициальных поражений в постковидном периоде, о которых было сказано выше. Изменения, фиксируемые компьютерной томограммой у больных КИ-ИЗЛ, чаще всего соответствуют паттерну организующейся пневмонии (перибронховаскулярные и субплевральные фокусы консолидации и “матового стекла” (рис. 5), в комбинации нередко образующие признак гало или обратного гало). На втором месте по частоте стоит паттерн клеточного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии (области “матового стекла” с умеренными ретикулярными изменениями преимущественно субплеврально тяготеющие к базальным отделам). Гистологически у этих больных также находят признаки организующейся или неспецифической интерстициальной пневмонии со следами перенесённого диффузного альвеолярного повреждения. Основным методом лечения КИ-ИЗЛ предполагает назначение системных глюкокортикостероидов в средних дозах с медленным осторожным их снижением (с учётом контроля оценки диффузионной способности лёгких — главного функционального критерия течения заболевания) [21]. В нашей клинике в дополнение к системным глюкокортикостероидам при КИ-ИЗЛ мы используем короткие курсы циклофосфида в дозе 200 мг/сутки в течение 3–5 дней. Применяем также ингаляционный сурфактант (75 мг × 3 раза в день) в сочетании с неинвазивной вентиляцией лёгких на время ингаляций или чередуя ингаляцию с дыханием с сопротивлением на выдохе для расправления ателектазированных участков лёгочной ткани.

Несмотря на наши опасения в начале пандемии по поводу рисков развития тяжёлых фиброзов лёгких после COVID-19, полученный опыт позволяет утверждать, что лёгочный фиброз после новой коронавирусной инфекции — крайне редкое состояние, отмечаемое только у больных, выживших после тяжёлых форм болезни, и не имеющее, в отличие от идиопатического лёгочного фиброза, тенденции к прогрессированию.

Среди других возможных причин интерстициальных поражений лёгких после COVID-19 можно обсуждать болезни, связанные не столько с самой перенесённой вирусной инфекцией, сколько



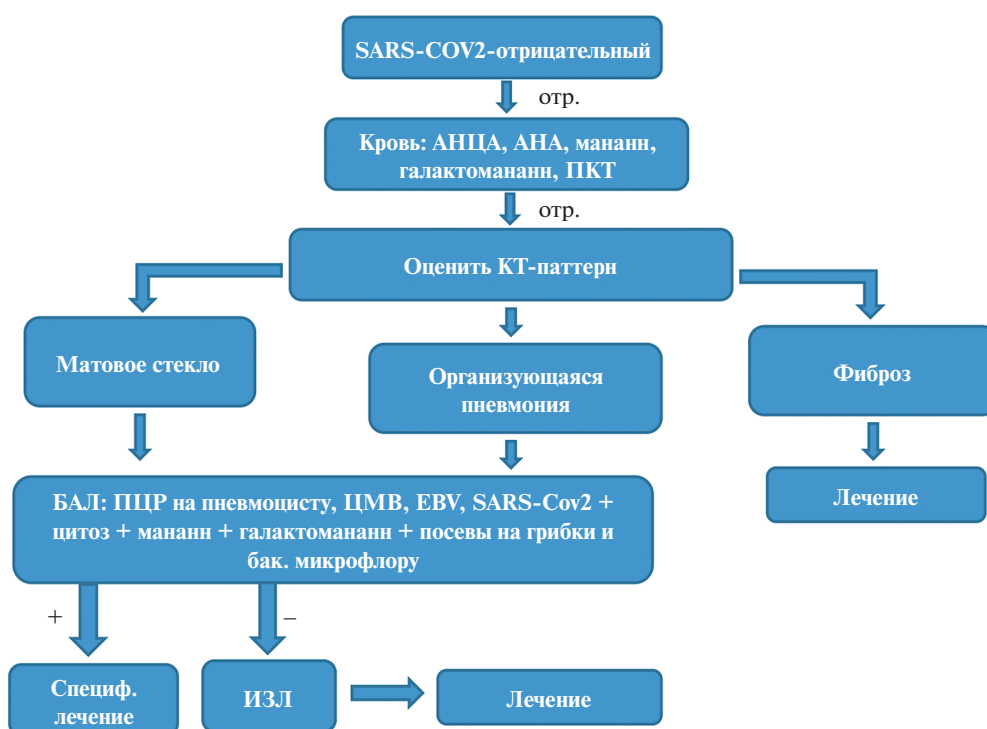
**Рис. 5.** Интерстициальное заболевание лёгких, индуцированное COVID-19, у 43-летней пациентки

Рецидивирующие в течение 6 месяцев двусторонние области «матового стекла» и консолидации, полностью исчезающие после приёма системных стероидов. Распределение участков поражения субплевральное и перибронхиальное. Компьютерная томограмма паттерна организуемой пневмонии

с последствиями терапии. К ним относятся лекарственно-индуцированные интерстициальные заболевания лёгких, которые могут вызвать многие из применяемых препаратов, и альвеолярные

геморрагии, как следствие приёма антикоагулянтов. Важнейшим инструментом диагностики, как и в большинстве других случаев постковидных поражений лёгких, служит цитологический анализ бронхоальвеолярного лаважа, в котором находят лимфоцитоз (при лекарственных пневмонитах) или эритроцитоз (при альвеолярных геморрагиях). Хотелось бы подчеркнуть, что цитологический и ПЦР-анализ бронхиальных смывов, часто используемых в рутинной практике вместо БАЛ для ускорения процедуры бронхоскопии, по нашим данным, более чем в половине случаев не позволяет выявить реальных возбудителей и оценить клеточную доминанту постковидной патологии лёгких.

Для дифференциальной диагностики постковидных диффузных поражений лёгких мы используем диагностический алгоритм, представленный на рисунке 6, благодаря ему практически во всех случаях нам удалось поставить точный диагноз. На первом этапе рекомендуем исследование крови на маркеры аутоиммунных заболеваний (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарные антитела) и бактериальной инфекции (прокальцитонин). Их положительный результат чаще всего приближает постановку диагноза без проведения инвазивных процедур. При отрицательном результате дальнейшие действия должны быть основаны на особенностях компью-



**Рис. 6.** Диагностический алгоритм при диффузных поражениях лёгких после COVID-19  
АНА — антинуклеарные антитела, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, ПКТ — прокальцитонин

терной томографии паттерна диффузного процесса в лёгких. Паттерн фиброза (ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы) без признака “матового стекла” и при отсутствии воспалительных симптомов позволяют приостановить дальнейший диагностический поиск и сосредоточиться на лечении. Если на компьютерной томограмме грудной клетки выявляют воспалительные признаки (“матовое стекло”, консолидации, очаги и прочее), больному показано проведение бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа со спектром исследований, обсуждавшихся выше. Исключение инфекций и иных более редких причин позволяет диагностировать ковид-индуцированное интерстициальное заболевание лёгких.

\* \* \*

Дифференциальный диагноз диффузных постковидных поражений лёгких — сложная, но решаемая задача. Наиболее частыми причинами продолжающегося после COVID-19 интерстициального процесса в лёгочной паренхиме оказываются оппортунистические инфекции (грибковые, пневмоцистные, цитомегаловирусные, туберкулёз), аутоиммунные заболевания с поражением лёгких, продолжающаяся в лёгочной ткани персистенция SARS-CoV-2 (обычно у больных, получавших предшествующее лечение ритуксимабом). Если все эти факторы исключены, высока вероятность развития интерстициальной болезни лёгких, индуцированной COVID-19.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Viceconte G., Buonomo A.R., Lanzardo A. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in an immunocompetent patient recovered from COVID-19 // *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021. V. 53. № 5. P. 382–385. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1890331>
2. Chakravarthy K.K., Cherukuri B., Anne S. et al. An unusual case of severe pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) presenting as “recurrent cytokine storm” following COVID-19 // *Infection J. Assoc. Physicians India*. 2021. V. 69. № 5. P. 78.
3. Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Лесняк В.Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19 // *Клиническая практика*. 2020. № 2. С. 87–92.
4. Apostolopoulou A., Esquer Garrigos Z., Vijayvargiya P. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature // *Diagnostics*. 2020. V. 10(10): Article number 807. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100807>
5. Abdoli A., Falahi S., Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports // *Clin. Exp. Med.* 2021. Aug. 23. P. 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00751-7>
6. Zuo T., Wu X., Wen W., Lan P. Gut microbiome alterations in COVID-19 // *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*. 2021. Sep. 21. S1672-0229(21)00206-0. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.09.004>
7. Miranda M.A., Sousa S.C., Montes V.L. Post-COVID-19 neurocandidiasis // *Neurol. Sci.* 2021. V. 9. P. 1–2. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05515-5>
8. Ghosh A., Sarkar A., Paul P., Patel P. The rise in cases of mucormycosis, candidiasis and aspergillosis amidst COVID-19 // *Fungal Biol. Rev.* 2021. Dec. 38. P. 67–91. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2021.09.003>
9. Shah M., Kakar A., Gogia A., Langer S. Convalescent plasma, cytomegalovirus infection, and persistent leukopenia in COVID-19 recovery phase: What is the link? // *J. Postgrad. Med.* 2021. V. 67(2). P. 100–102. [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_1168\\_20](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_1168_20)
10. Neves M., Marinho-Dias J., Ribeiro J., Sousa H. Epstein-Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants? // *J. Med. Virol.* 2017. V. 89. P. 373–387. <https://doi.org/10.1002/jmv.24633>
11. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation // *Pathogens*. 2021. V. 10(6). Article number 763. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
12. Sauter A., Faul C., Bitzer M. et al. Imaging findings in immunosuppressed patients with Epstein Barr virus-related B cell malignant lymphoma // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010. V. 194(2). P. W141–W149. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3264>
13. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity // *Autoimmun Rev.* 2021. V. 20(4). P. 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
14. İzci Duran T., Turkmen E., Dilek M. et al. ANCA-associated vasculitis after COVID-19 // *Rheumatol. Int.* 2021. V. 41(8). P. 1523–1529. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04914-3>
15. Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe.* 2021. V. 2(1). P. e13–e22. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
16. Drouin A.C., Theberge M.W., Liu S.Y. et al. Successful Clearance of 300 Day SARS-CoV-2 Infection in a Subject with B-Cell Depletion Associated Prolonged (B-DEAP) COVID by REGEN-COV Anti-Spike Monoclonal Antibody Cocktail // *Viruses*. 2021. V. 13(7). Article number 1202. <https://doi.org/10.3390/v13071202>
17. Borges V., Isidro J., Cunha M. et al. Long-Term Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Patient with Non-Hodgkin Lymphoma // *mSphere*. 2021. V. 6(4). P. e0024421. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00244-21>
18. Caci G., Minervini F., Fechner C. et al. Bronchoalveolar lavage-detected SARS-CoV-2 infection in presence of serial negative nasopharyngeal swabs: a case report //

- Ann. Transl. Med. 2021. V. 9(7). Article number 583.  
<https://doi.org/10.21037/atm-20-4307>
19. *Hu F., Chen F., Ou Z. et al.* A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. V. 17(11). P. 1119–1125.  
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2>
20. *Wild J.M., Porter J.C., Molyneaux P.L. et al.* Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK Interstitial Lung Disease-Long COVID Study (UKILD-Long COVID) // *BMJ Open Respir. Res.* 2021. V. 8(1). P. e001049.  
<https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001049>
21. *Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M. et al.* Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021. V. 18. № 5. P. 799–806.  
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>



НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ COVID-19

© 2022 г. С. С. Петриков<sup>a,\*</sup>, К. А. Попугаев<sup>a,\*\*</sup>, С. В. Журавель<sup>a,\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

\*E-mail: PetrikovSS@zdrav.mos.ru

\*\*E-mail: stan.popugaev@yahoo.com

\*\*\*E-mail: sjuravel@rambler.ru

Поступила в редакцию 01.02.2022 г.

После доработки 11.02.2022 г.

Принята к публикации 17.03.2022 г.

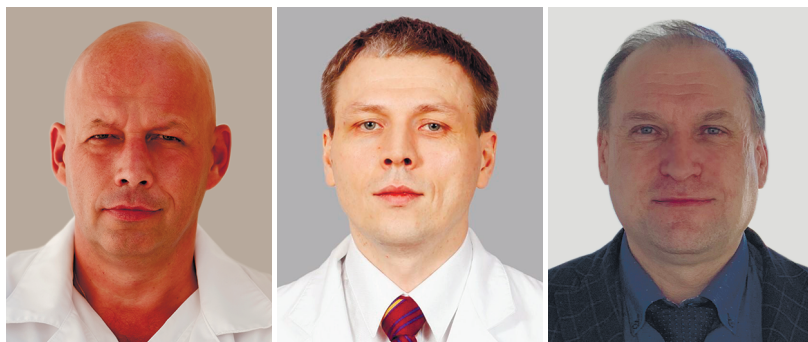
Тяжёлое течение COVID-19 требует лечения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Острая дыхательная недостаточность вследствие развития пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома — наиболее частое и угрожающее жизни проявление новой коронавирусной инфекции. В статье обсуждаются вопросы лечения пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, применение современных схем и протоколов лекарственной терапии, искусственной вентиляции лёгких, экстракорпоральной мембранной оксигенации, сорбционных методов, использование термического гелия, коррекция гемостаза, а также проблемы реабилитации.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, протоколы лечения, респираторная поддержка, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

DOI: 10.31857/S0869587322070143

Пандемия COVID-19 стала серьёзным вызовом для системы здравоохранения. Большая нагрузка легла как на поликлиническое звено медицинской помощи, так и на стационары. Основное проявление новой коронавирусной инфекции, определяющее тяжесть состояния больных, — дыхательная недостаточность вследствие развития пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома. Такие пациенты требуют лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, создавая дополнительную нагрузку на службы анестезиологии и реанимации стационаров.

**Организация процесса лечения.** При планировании отделений реанимации и интенсивной терапии необходимо учитывать, что 30–50% больных с коронавирусной инфекцией, поступающих в стационар, потребуют наблюдения в отделении реанимации. В связи с этим реанимационный коечный фонд стационара нуждается в увеличении с обычных 10% общей коечной мощности до 35–50%. При открытии корпуса для больных с COVID-19 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было запланировано соотношение 22/78% (22 реанимационные койки на 80 госпитальных), затем оно составило 36/64% (37 на 65), а спустя некото-



ПЕТРИКОВ Сергей Сергеевич — член-корреспондент РАН, директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. ПОПУГАЕВ Константин Александрович — доктор медицинских наук, заместитель директора НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. ЖУРАВЕЛЬ Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий научным отделом анестезиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.



рое время количество реанимационных коек достигло 70%.

Важный аспект — оснащение коек (желательно каждой) аппаратами искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Как минимум половина коек должна быть снабжена аппаратами для высокопоточной подачи кислорода. Следует учитывать, что многие современные аппараты ИВЛ имеют функцию высокопоточной подачи кислорода и могут быть использованы по двойному назначению. При проведении инвазивной ИВЛ у больных пневмонией, вызванной COVID-19, большое значение приобретает увлажнение дыхательной смеси. Практика показала, что для этих целей лучше использовать не фильтры-тепловлагообменники, а стандартные увлажнители.

В инфекционных корпусах потребовалось увеличение штата врачей и медицинских сестёр. Так, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского к работе в инфекционных отделениях на должностях врачей-стажёров были привлечены ординаторы второго года обучения, введены администраторы корпуса. Эта роль поручалась заведующим отделениями анестезиологии-реаниматологии и заведующим экстренными службами института. Круглосуточные дежурства в командной зоне обеспечивали 5 парных бригад администраторов. С целью повышения качества и результативности лечения как минимум 2 раза в день проводились обходы корпусов с участием руководства института.

**Схемы и протоколы лечения.** Несмотря на то, что борьба с новой коронавирусной инфекцией продолжается уже более полутора лет, чётких доказательных протоколов интенсивной терапии этой категории больных до сих пор не сформировано. Важнейшим аспектом лечения пациентов с COVID-19, поступающих в реанимационные отделения, служат меры купирования “цитокинового шторма”. Введение блокаторов интерлейкина-6 позволяет остановить в большинстве случаев прогрессирование патологического процесса.

**Антицитокиновая терапия.** “Цитокиновый шторм” развивается, как правило, на 5–7 сутки заболевания и проявляется значительным повышением уровней IL-1, IL-6, IL-2R, IL-10 [1]. Неконтролируемый выброс цитокинов приводит к распространённому повреждению эндотелия сосудов, гиперактивации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза, что сопровождается как венозными, так и артериальными тромбозами, тромбоэмболическими осложнениями [2]. Ключевая роль в развитии “цитокинового шторма” принадлежит IL-6 и IL-1 [3]. Повышение уровня IL-6 вызывает активацию системы комплемента, гиперпродуцирование фибриногена, тромбопоэтина, тканевого фактора и, соответственно, тромбина. IL-6 повышает уровень сосудистого эндотелиального фактора роста [4], что обуславливает

патологическую проницаемость сосудистой стенки, прежде всего паренхимы лёгких.

С целью подавить или уменьшить выраженность “цитокинового шторма” в биологической терапии стали применять моноклональные антитела, блокирующие IL-6. Их следует разделять по точке приложения фармакодинамического воздействия (рецепторы IL-6, свободные и связанные, или IL-6, свободно циркулирующий в плазме) и пути введения (внутривенный или подкожный). Тоцилизумаб, левилимаб, сарилумаб блокируют свободные и связанные рецепторы IL-6, а олокизумаб — только IL-6. Тоцилизумаб выпускается в формах как для внутривенного, так и подкожного введения. Другие блокаторы IL-6 вводятся исключительно подкожно.

Применение блокаторов IL-6 показано при наличии патологических изменений в лёгких ( $KT \geq 1$ ) в сочетании с двумя и более следующими признаками [5]:  $SpO_2 < 95\%$ , одышка при физической нагрузке, С-реактивный белок  $> 6$  норм, температура тела  $\geq 38^\circ C$  в течение 3–5 дней, уровень лейкоцитов  $\leq 3.0 \times 10^9/л$ , абсолютное число лимфоцитов  $\leq 1.5 \times 10^9/л$ .

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского сформированы подходы к использованию различных блокаторов IL-6. Пациентам в состоянии средней тяжести вводим олокизумаб, в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии — тоцилизумаб или левилимаб. При крайне тяжёлом течении “цитокинового шторма”, а также при наличии факторов риска (возраст старше 65 лет, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких и т.д.) предпочтение отдаём внутривенной форме тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, но не более 800 мг. Спустя сутки после введения выполняем контрольное КТ-исследование грудной клетки. Приблизительно четверть пациентов нуждается в повторном введении блокаторов IL-6. Решение об этом принимается спустя 24–72 ч. после первого введения при условии сохраняющейся типичной клинико-лабораторной картины “цитокинового шторма”: лихорадка выше  $37.5–38.3^\circ C$ , повышенный уровень С-реактивного белка, Д-димера, фибриногена, ферритина, лактатдегидрогеназы, лейкопения, лимфопения, умеренная тромбоцитопения, появление или увеличение зон поражения паренхимы лёгких по типу “матового стекла” [5].

Ещё одно направление терапии, ориентированной на купирование “цитокинового шторма”, — использование ингибиторов янус-киназ. В этом качестве наиболее эффективен и изучен барицитиниб. Результаты исследований показывают, что при тяжёлом и крайне тяжёлом течении заболевания его эффективность низка, однако при среднетяжёлом он может быть эффективен [6].

**Плазмотехнологии.** Неспецифическое удаление хемокинов, цитокинов, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, обломков клеток, различных факторов патогенности, фрагментов комплемента, вирусной РНК, направленное на коррекцию “цитокинового шторма”, эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, служит основанием для применения плазмообмена у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 [7]. Отметим, что для эффективной элиминации факторов патогенности необходимо удалить не менее одного объёма циркулирующей плазмы, что, в свою очередь, приводит к значительной потере факторов свёртывания крови, альбумина, иммуноглобулинов и требует адекватного замещения свежемороженой плазмой и растворами альбумина. Возрастает риск инфицирования вирусами, других посттрансфузионных осложнений.

Практика показала, что основным показанием для проведения плазмообмена у больных COVID-19 служит одновременное наличие тяжёлого “цитокинового шторма” и маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и повышенный уровень прокальцитонина). У таких пациентов невозможно применение блокаторов IL-6.

**Использование глюкокортикостероидов.** Известно, что глюкокортикостероидные гормоны (ГКСГ) способны одновременно блокировать и цитокины, и систему комплемента [7]. Позитивные эффекты ГКСГ при внебольничной пневмонии, в том числе и вирусного генеза, а также при респираторном дистресс-синдроме были хорошо известны ещё до пандемии COVID-19 [8, 9], однако в её начале их использование не было общепринятой тактикой. Такой подход можно объяснить недостаточным на то время пониманием патогенеза COVID-19 и опасением развития у этих пациентов излишней иммуносупрессии. С накоплением данных отношение к ГКСГ изменялось. Окончательная точка была поставлена Всемирной организацией здравоохранения по результатам мета-анализа REACT, основанного на 7 исследованиях, в том числе таких крупных, как RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, CAPE COVID [10]. Глюкокортикостероидные гормоны показаны при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19, поскольку снижают смертность и улучшают результаты лечения, но противопоказаны при лёгком и среднетяжёлом течении болезни. В лечебной практике могут использоваться дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон или гидрокортизон. Последний хуже других перечисленных проникает в паренхиму лёгких [11]. Следует использовать низкие и средние дозы ГКСГ и по возможности избегать длительных курсов.

**Коррекция гемостаза.** Управление системой гемостаза — рутинная практика при лечении пациентов с COVID-19. По данным различных авторов частота тромбозов у таких больных крайне высока. Так, венозные тромботические и тромбоэмболические осложнения развиваются у 25–27%, а артериальные тромбозы (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, тромбоз периферических артерий) — у 3.7–5.7% пациентов [12–14], поэтому антикоагулянтная терапия показана всем госпитализированным пациентам [15, 16]. При отсутствии тромбозов на момент начала терапии рекомендованы профилактические дозы низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов — выбор на усмотрение лечащей команды [15]. Варфарин и новые оральные антикоагулянты не рекомендованы к использованию у госпитализированных пациентов с COVID-19 [17].

По нашему опыту, нефракционированные гепарины могут обладать определёнными преимуществами по сравнению с низкомолекулярными, потому что блокируют больше факторов свёртывания, обеспечивая более надёжный антикоагуляционный эффект [18–20], к тому же их существенно проще титровать и подбирать эффективную дозу под контролем специального медицинского теста. Начинать введение нефракционированного гепарина пациентам с массой тела 85–90 кг следует с 25000–35000 ед/сут. Рекомендованные дозы низкомолекулярных гепаринов следующие: эноксапарин — 1.2 мл/сут, фраксипарин — 0.9–1.2 мл/сут. Далее дозу следует подбирать под контролем динамики лабораторных параметров и наличия у пациента тромботических осложнений.

Важно отметить, что в некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность антиагрегантной терапии у тяжёлых пациентов с COVID-19 [21, 22]. Наш опыт подтверждает безопасность лечения аспирином. К двойной антиагрегантной терапии мы прибегаем только при развитии у пациентов тромбоцитоза или выраженной активации тромбоцитарного звена гемостаза. Тромбоэластография позволяет адекватно оценивать и контролировать не только состояние тромбоцитарного гемостаза, но и эффективность, безопасность антиагрегантной терапии [23].

**Применение антиковидной плазмы.** По мере накопления опыта использования в лечении плазмы реконвалесцентов, то есть выздоровевших, показания к её назначению претерпевали некоторые изменения. Так, хотя во многих публикациях обсуждается применение такой плазмы у пациентов в критическом состоянии, наш опыт позволяет усомниться в целесообразности трансфузии тем, у кого отмечено присоединение тяжёлой вторичной бактериальной инфекции, полиорганной недостаточности, больным на экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Оптимально применение плазмы реконвалесцентов на 3–10 сутки заболевания. В более поздний срок трансфузия может рассматриваться в качестве терапевтического воздействия при недостаточности собственного иммунного ответа пациента. Критерии такой недостаточности – лимфопения (абсолютное число лимфоцитов менее  $1.0 \times 10^9/\text{л}$ ), а также отсутствие в плазме пациента специфических антител к SARS-Cov-2 [24]. К настоящему моменту можно определить образ “оптимального пациента” для переливания антиковидной плазмы: 5–7 сутки болезни, самостоятельное дыхание с кислородной поддержкой, прогрессирование дыхательной недостаточности, отсутствие антител к SARS-Cov-2, лимфопения (менее  $1.0 \times 10^9/\text{л}$ ), сохраняющаяся лихорадка.

Следует учитывать, что рекомендуемые объёмы трансфузии плазмы реконвалесцентов и свежзамороженной плазмы здоровых доноров различаются. Анализ литературы и собственного опыта привёл нас к рекомендуемому диапазону 3–5 мл/кг антиковидной плазмы для однократной трансфузии. Целесообразность повторного её введения остаётся предметом дискуссии [25]. В ряде случаев возможно переливание два и более раз с интервалом между введениями не более 72 ч, при этом предпочтительна плазма от другого донора. Назначение плазмы реконвалесцентов на фоне развившейся полиорганной недостаточности с присоединением вторичной бактериальной инфекции при наличии антител к SARS-Cov-2 или на фоне лимфоцитоза нецелесообразно.

**Антибактериальная терапия.** При присоединении бактериальной пневмонии пациентам с COVID-19 показана рациональная антибактериальная терапия с учётом вероятного спектра возбудителей и их стратификации с учётом риска полирезистентности. Такая терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение уровня прокальцитонина более 0.5 нг/мл, лейкоцитоз  $>10 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево (присутствие молодых, незрелых форм нейтрофилов), появление гнойной мокроты, необходимость увеличения фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси) [26]. Антибиотики и способ их введения выбираются на основании тяжести состояния пациента, анализа факторов риска присутствия резистентных микроорганизмов (предшествующий приём антибиотиков, сопутствующие заболевания, наличие в анамнезе госпитализации) и результатов микробиологических исследований.

По нашим данным, потребность в назначении антибактериальных препаратов возрастает пропорционально тяжести поражения лёгких. Так, за время нахождения в стационаре антибактериальная терапия потребовалась 15% больных, посту-

пивших с объёмом поражения лёгких менее 25% (КТ 1) и 70% больных с поражением лёгких КТ 3 (50–75%), КТ 4 (более 75%).

**Искусственное питание.** Искусственное энтеральное и парентеральное питание – важная составляющая комплексного лечения пациентов с COVID-19 на всех его этапах. При этом необходимо учитывать тяжесть инфекционного процесса, выраженность недостаточности питания и сопутствующей патологии, проводимой респираторной и интенсивной терапии [27]. Системная воспалительная реакция приводит к метаболическим нарушениям белкового, углеводного и жирового обмена с развитием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Это неспецифическая системная реакция организма на повреждение, характеризующаяся увеличением потребности в источниках энергии и пластического материала и развитием патологической толерантности организма к “обычным” питательным веществам (снижение скорости окисления глюкозы, возрастание скорости окисления липидов и др.). В этой ситуации покрытие энергетических и пластических потребностей происходит за счёт деструкции собственных тканей организма (аутоканнибализм). Мышечная дистрофия ведёт к снижению сократительной способности не только скелетных мышц, но и мышц дыхательной системы, миокарда, что усиливает проявления их недостаточности [28–31].

Факторами риска развития недостаточности питания у пациентов с COVID-19 считают: наличие алиментарной недостаточности при поступлении в стационар; длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии; длительная ИВЛ; пожилой и старческий возраст; хронические заболевания (ожирение, диабет, патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, онкопатологии, поражения кроветворной и иммунной систем). Искусственное питание следует проводить согласно рекомендациям для пациентов, находящихся в критическом состоянии, страдающих дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом, сепсисом, учитывая особенности интенсивной терапии, рекомендации для основного контингента заболевших из группы риска – пациентов пожилого и старческого возраста, а также полиморбидных [32–34].

**Респираторная поддержка.** Различия в проявлениях лёгочной недостаточности при COVID-19 и остром респираторном дистресс-синдроме исследуются учёными во всём мире. Если при остром респираторном дистресс-синдроме в первую очередь повреждаются альвеолы, что сопровождается их коллабированием (сдавливанием, спадением), накоплением жидкости и исключением из вентиляции, то при вирусной пневмо-

нии, вызванной COVID-19, центральным звеном патогенеза становится повреждение эндотелия лёгочных капилляров. В них образуются внутрисосудистые микротромбы, как результат дисбаланса между прокоагулянтной и фибринолитической активностью при наличии острого воспаления и повреждения эндотелия. Таким образом, вентиляция альвеол при пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в начальной стадии заболевания не нарушена, сохранена и нормальная податливость лёгочной ткани. Однако транспорт кислорода из альвеол в капиллярное русло резко снижен из-за нарушения перфузии. Вследствие снижения кровотока по лёгочным капиллярам увеличивается физиологическое мёртвое пространство — альвеолы вентилируются, но их перфузия отсутствует [35, 36]. Другим механизмом гипоксемии при COVID-19 считается нарушение механизмов гипоксической вазоконстрикции лёгких, что дополнительно усугубляет соотношение вентиляции/перфузии (V/Q) и увеличивает внутрилёгочный шунт [37].

У многих больных удаётся избежать интубации благодаря комбинации высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ), что подтверждает и наш опыт. Однако следует признать, что у ряда больных ограничиться только НИВЛ не удаётся. Прогнозирование эффективности НИВЛ и выработка объективных критериев необходимости интубации — это ключевые проблемы респираторной терапии пациентов с COVID-19 [38]. К потенциально возможным критериям можно отнести индекс  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  или  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , КТ-картину, податливость лёгких, клинические критерии (участие вспомогательных мышц в дыхании).

На наш взгляд, наиболее важным для оценки динамики состояния лёгких у больных, которым проводят респираторную поддержку при помощи аппаратуры высокопоточной оксигенации и НИВЛ, служит индекс  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ . По нашим данным, у пациентов с успешной неинвазивной искусственной вентиляцией лёгких индекс  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  составлял в среднем  $153(122 : 184)$ , минимальное значение, при котором удалось избежать интубации, — 115. У больных с неуспешной НИВЛ тот же индекс составлял в среднем  $121(97 : 134)$ . Таким образом, количественное значение  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  120 и менее можно считать пороговым критерием неуспешности НИВЛ и показанием для перехода к инвазивной ИВЛ. Принципы её безопасности: дыхательный объём не должен превышать 6 мл/кг идеальной массы тела, положительное давление в конце выдоха, рекрутмент-манёвры.

*Показания к применению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).* Согласно действующим рекомендациям, показания к применению вено-венозной (ВВ) ЭКМО у пациентов с

COVID-19 в целом не должны отличаться от стандартных. Решение о её применении следует принимать только после неэффективного использования всего арсенала стандартной терапии, в том числе ИВЛ и прон-позиционирования [39, 40]. Опыт использования ЭКМО у пациентов с COVID-19 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского позволил сформировать критерии принятия такого решения: 2–3 сутки ИВЛ; “жёсткие режимы” ИВЛ (дыхательный объём  $> 6$  мл/кг, пиковое давление в дыхательных путях  $> 32$  см вод. ст.); результат в 3 балла и более при суммировании следующих показателей: КТ 3–4, полисегментарная пневмония (1 балл),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  более 12 ч (1 балл),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  в течение 6 ч (2 балла),  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст. (1 балл), pH артериальной крови  $< 7.32$  (1 балл), пиковое давление в дыхательных путях  $> 32$  см вод. ст. (1 балл); при положительном давлении в конце выдоха  $> 10$  см вод. ст., дыхательном объёме 4–6 мл/кг и  $\text{FiO}_2 > 80\%$  использовано положение пациента лёжа на животе [41].

COVID-19 может быть причиной развития тяжёлой сердечной недостаточности. В её оценке ведущую диагностическую роль играет эхокардиография. Сочетание острой дыхательной недостаточности и рефрактерной сердечной недостаточности при наличии признаков кардиогенного шока (неадекватная перфузия тканей, артериальная гипотензия в условиях нормоволемии, сохранение признаков шока, несмотря на проведение интенсивной терапии, в том числе инотропной/вазопрессорной поддержки, инфузионной терапии) служит показанием к применению вено-артериальной (ВА) ЭКМО. Своевременное эхокардиографическое обследование показано при наличии любого клинического подозрения на сердечную дисфункцию или признаки нарушения кровообращения.

Следует подчеркнуть, что успех применения методики во многом определяют эффективная патогенетическая терапия, способствующая восстановлению функции лёгких, профилактика и лечение бактериальных и/или грибковых осложнений, оценка перспектив восстановления функции лёгких, а также определение противопоказаний (большинство из них не абсолютны). ЭКМО у пациента даже в критическом состоянии с наличием некоторых противопоказаний устраняет гипоксию и даёт шанс на выздоровление. Как показывает опыт различных центров, выявление противопоказаний определяет успех терапии в целом и достижение результата с выживаемостью 60–70%.

*Применение термической гелий-кислородной смеси.* В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского разработана инновационная методика лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, ос-

нованная на использовании ингаляции высоко-температурной смеси гелия и кислорода (t-He/O<sub>2</sub>). Новая технология респираторной поддержки используется как компонент комплексной терапии у пациентов среднего и тяжёлого течения COVID-19 с апреля 2020 г.

Проведённые исследования и накопленный в институте опыт позволили сформулировать критерии применения t-He/O<sub>2</sub>: подтверждённая вирусная инфекция Sars-Cov-2 методом ПЦР; КТ-признаки поражения лёгких по типу “матового стекла”, наличие участков консолидации, признаков острой дыхательной недостаточности; объём поражения лёгких КТ 1–3; оценка по шкале SOFA < 6 баллов; индекс оксигенации ≥ 150.

Концентрация He и O<sub>2</sub> подбирается индивидуально в пределах от 79 до 50% (He) и от 21 до 50% (O<sub>2</sub>) для достижения SpO<sub>2</sub> в пределах 95–99% при температуре от 75 до 96°C и является эффективной в разных концентрациях инертного газа [43]. Ежедневно следует выполнять ингаляционные процедуры в течение 60 мин, разделённые на 3–4 процедуры в зависимости от состояния больного. При этом осуществляется контроль дыхательного объёма и комфортности проводимой процедуры.

Включение ингаляций термической газовой смеси гелия с кислородом в стандартную терапию повышает эффективность лечения пациентов с COVID-19. Так, по нашим наблюдениям, отмечено положительное влияние на несколько ключевых показателей:

- во время проведения процедуры t-He/O<sub>2</sub> значительно улучшается оксигенация органов и тканей, и достигаемый эффект позитивно стабилизирует состояние пациента, он легко дышит, так как в дыхательном контуре аппарата практически отсутствует сопротивление дыханию;
- отмечается динамика улучшения оксигенации вне процедуры и разрешение дыхательной недостаточности;
- при проведении процедуры наблюдается опосредованный противовоспалительный эффект;
- все пациенты отмечают, что им после процедуры гелиоксом становится значительно легче дышать и они лучше себя чувствуют;
- в процессе лечения термическим гелиоксом наблюдается быстрое снижение вирусной нагрузки [44].

*Использование гипербарической оксигенации.* С самого начала пандемии научные исследования были сфокусированы на поиске терапевтических методов, направленных не только на ликвидацию гипоксии и гипоксемии, но и снижение риска перевода пациента на инвазивную ИВЛ. Сочетанием таких характеристик обладает гипербарическая оксигенация (ГБО), основанная на дыхании

чистым кислородом под повышенным давлением, что позволяет ликвидировать любые формы кислородной задолженности за счёт доставки O<sub>2</sub> к органам и тканям путём растворения в жидких средах организма [45–47].

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского на основании опыта лечения 160 пациентов (640 сеансов) были разработаны следующие критерии включения ГБО в комплексную терапию пациентов с COVID-19: дыхание через естественные дыхательные пути (отсутствие инвазивной ИВЛ); поражение лёгких 25–75% (КТ 2–4); стабильная гемодинамика; отсутствие стандартных противопоказаний к ГБО.

*Медицинская реабилитация пациентов.* Пандемия актуализировала значение медицинской реабилитации как неотъемлемой части лечебного процесса [48]. Основные её цели состоят в улучшении функции дыхания, профилактике последствий воздействия интенсивной терапии, предупреждении инфекционных и тромботических осложнений. В круг задач реабилитации в отделении реанимации и интенсивной терапии входят: создание условий для восстановления самостоятельного дыхания и минимизации респираторной поддержки, постуральная коррекция, ранняя мобилизация, ранняя адаптация к бытовым условиям (еда, гигиена) [49].

Наш опыт медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 показал необходимость увеличения штата инструкторов ЛФК, работающих в отделениях реанимации для инфекционных больных, важность расширения спектра реабилитационных мероприятий — увеличение объёма пассивного велокинеза, пассивных суставных гимнастик, ассистентных дыхательных гимнастик. Среди процедур медицинской реабилитации 89% составляла дыхательная гимнастика, которая у 1/3 пациентов выполнялась ассистентным способом, без их активного участия. 40% пациентов нуждались в пассивной кинезотерапии, 62% получили велокинетический тренинг. 42% прошли физиотерапевтическое лечение. Все мероприятия имели целью раннее восстановление пациентов. Специалисты реабилитационной службы прибегали к манипуляциям, которые помогали улучшать оксигенацию крови, вентиляцию дыхательных путей и ускоряли процесс отлучения пациента от ИВЛ.

В заключение следует отметить, что успех интенсивной терапии больных COVID-19 зависит не только от эффективного применения методов реанимационной помощи, но, в первую очередь, от наличия слаженной мультидисциплинарной команды специалистов, способной эффективно решать непростые задачи в условиях постоянно меняющейся клинической картины и тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130 (5). P. 2620–2629.
2. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis // *Nature*. 2002. V. 420 (6917). P. 885–891.
3. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92 (7). P. 791–796.
4. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm // *Immunotherapy*. 2016. V. 8 (8). P. 959–970.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/041/original/BMP\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf)
6. Simpson E.L., Lacour J.P., Spelman L. et al. Baricitinib in patients with moderate-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials // *Br. J. Dermatol.* 2020. V. 183 (2). P. 242–255.
7. Keith P., Day M., Perkins L. et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19 // *Crit. Care*. 2020. V. 24 (1). Article number 128.
8. Ramanan M., Cohen J., Venkatesh B. Steroids and Sepsis: the Debate Continues // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2019. V. 57 (2). P. 17–30.
9. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults // *Lancet*. 1967. V. 2 (7511). P. 319–323.
10. Ye Z., Wang Y., Colunga-Lozano L.E. et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ*. 2020. V. 192 (27). P. E756–E767.
11. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working group: Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis // *JAMA*. 2020. V. 324 (13). P. 1330–1341.
12. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77 (6). P. 683–690.
13. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18 (6). P. 1421–1424.
14. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. V. 191. P. 145–147.
15. Flaczyk A., Rosovsky R.P., Reed C.T. et al. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations // *Crit. Care*. 2020. V. 24 (1). Article number 559.
16. Carfora V., Spiniello G., Ricciolino R. et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021. V. 51 (3). P. 642–648.
17. Cattaneo M., Bertinato E.M., Biorocchi S. et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? // *Thromb. Haemost.* 2020. V. 120 (8). P. 1230–1232.
18. Davidson B.L., Geerts W.H., Lensing A.W. Low-dose heparin for severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347 (13). P. 1036–1037.
19. Hoppensteadt D., Fareed J., Klein A.L. et al. Comparison of anticoagulant and anti-inflammatory responses using enoxaparin versus unfractionated heparin for transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 102 (7). P. 842–846.
20. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18 (5). P. 1020–1022.
21. Song W.C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. P. 3950–3953.
22. Viecca M., Radovanovic D., Forleo G.B., Santus P. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study // *Pharmacol. Res.* 2020. V. 158. P. 104950.
23. Ranucci M., di Dedda U., Baryshnikova E. Platelet contribution to clot strength in thromboelastometry: count, function, or both // *Platelets*. 2020. V. 31 (1). P. 88–93.
24. Буланов А.Ю., Костин А.И., Петриков С.С. и др. Клиническое использование реконвалесцентной плазмы в терапии новой коронавирусной инфекции: московский опыт // *Анестезиология и реаниматология*. 2020. № 6–2. С. 33–39.
25. Li L., Zhang W., Hu Y. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2020. 324 (5). P. 460–470.
26. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по тактике ведения тяжёлой острой респираторной инфекции при подозрении на COVID-19: временное руководство / Пер. с англ. Версия от 13.03.2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-rus.pdf> (дата обращения 01.02.2022).
27. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации / Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма. Москва, Тверь: Триада, 2020.
28. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

29. *Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M. et al.* Surviving Sepsis Campaign: Guidelines of the Management of critically ill. Adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Intensive Care Med.* 2020. V. 46 (5). P. 854–887.
30. *Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z. et al.* ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with Sars-Cov-2 infection // *Clin. Nutr.* 2020. V. 39 (6). P. 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
31. *Chen N., Zhou M., Dong X. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* 2020. V. 395 (10223). P. 507–513.
32. *Martindale R.G., Patel J.J., Taylor B. et al.* Nutrition therapy in patient with COVID-19 disease requiring ICU / Care Updated. 2020. May. 26. [https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines\\_and\\_Clinical\\_Resources/COVID19/Nutrition%20Therapy%20in%20the%20Patient%20with%20COVID-19%20Disease%20Requiring%20ICU%20Care\\_Updated%20May%2026.pdf](https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/COVID19/Nutrition%20Therapy%20in%20the%20Patient%20with%20COVID-19%20Disease%20Requiring%20ICU%20Care_Updated%20May%2026.pdf) (дата обращения 01.02.2022).
33. *Volkert D., Beck A.M., Cederholm T. et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics // *Clin. Nutr.* 2019. V. 38 (1). P. 10–47.
34. *Whittle J., Molinger J., MacLeod D. et al.* Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19 // *Crit. Care.* 2020. V. 24. Article number 581.
35. *Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region – case series // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (21). P. 2012–2022.
36. *Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R. et al.* Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: A cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. V. 201 (12). P. 1560–1564.
37. *Bos L.D., Paulus F., Vlaar A.P.J. et al.* Subphenotyping ARDS in COVID-19 patients: Consequences for ventilator management // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020. V. 17 (9). P. 1161–1163.
38. *Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study // *Lancet.* 2020. V. 395 (10239). P. 1763–1770.
39. *Журавель С.В., Косолапов Д.А., Кецкало М.В.* Организация программы экстракорпоральной мембранной оксигенации у взрослых пациентов в многопрофильном стационаре. Опыт Регенсбурга (Германия) // *Трансплантология.* 2014. № 4. С. 28–32.
40. *Combes A., Hajage D., Capellier G. et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for severe acute respiratory distress-syndrome // *N. Engl. Med.* 2018. V. 378 (21). P. 1965–1975.
41. *Журавель С.В., Евсеев А.К., Колокольников А.Д. и др.* Историческое развитие и перспективы экстракорпоральной мембранной оксигенации в клинической практике // *Высокотехнологическая медицина.* 2020. № 1. С. 51–58.
42. *Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В. и др.* Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 // *Вестник РАМН.* 2020. Т. 75. № 5S. С. 353–362.
43. *Varfolomeev S.D., Panin A.A., Bykov V.I. et al.* Thermo-vaccination – thermoheliox as a stimulator of the immune response. Kinetics of the synthesis of antibodies and C-reactive protein in coronavirus infection // *Chem. Biol. Interact.* 2021. V. 334. Article number 109339.
44. *Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др.* Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 // *Пульмонология.* 2020. Т. 30. № 5. С. 533–543.
45. *Савилов П.Н.* О возможностях гипербарической кислородной терапии в лечении SARS-COV-2-инфицированных пациентов // *Znanstvena misel.* 2020. Т. 42. № 2. С. 55–60.
46. *Harch P.G.* Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure // *Med. Gas. Res.* 2020. V. 10 (2). P. 61–62.
47. *De Maio A., Hightower L.E.* COVID-19, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and hyperbaric oxygen therapy (HBOT): what is the link? // *Cell Stress Chaperones.* 2020. V. 25 (5). P. 717–720.
48. *Iannaccone S., Castellazzi P., Tettamanti A. et al.* Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2020. V. 101 (9). P. 1656–1661.
49. *Negrini F., De Sire A., Andrenelli E. et al.* The International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER action. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. Update as of July 31st, 2020 // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2020. V. 56 (5). P. 652–657.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ПАНДЕМИЯ COVID-19 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.  
УРОКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2022 г. Е. В. Шляхто<sup>a,\*</sup>, А. О. Конради<sup>a,\*\*</sup>, Т. Л. Каронова<sup>a,\*\*\*</sup>, П. А. Федотов<sup>a,\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

\*\*E-mail: konradi@almazovcentre.ru

\*\*\*E-mail: karonova\_tl@almazovcentre.ru

\*\*\*\*E-mail: fedotov\_pa@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 11.02.2022 г.

После доработки 18.02.2022 г.

Принята к публикации 28.03.2022 г.

В статье внимание акцентируется на актуальности оценки осложнений и смертности от болезней системы кровообращения в период пандемии COVID-19. Приводятся основные варианты поражения сердечно-сосудистой системы, механизмы их развития и факторы риска. Рассматриваются отдалённые последствия перенесённой новой коронавирусной инфекции для сердца и сосудов. Кроме того, обсуждаются необходимые меры для снижения бремени заболеваний после пандемии.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, болезни системы кровообращения, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, трансплантация сердца.

DOI: 10.31857/S0869587322070192

**Связь между коронавирусной инфекцией и болезнями системы кровообращения. Роль различных факторов.** Пандемия COVID-19 помимо осложнений и смертей, непосредственно связанных с инфекцией, существенно повлияла на систему оказания помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях во всём мире, привела к росту летальности от болезней системы кровообращения [1]. Столь тесная связь между инфекцией и сердечно-сосудистой патологией объясняется группой причин.

ШЛЯХТО Евгений Владимирович — академик РАН, генеральный директор НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. КОНРАДИ Александра Олеговна — академик РАН, заместитель генерального директора по науке НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. КАРОНОВА Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. ФЕДОТОВ Пётр Алексеевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности Института сердца и сосудов НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ.

На первом месте стоит непосредственное поражение сердечно-сосудистой системы вирусом, что может проявляться миокардитом, первыми проявлениями сердечной недостаточности, нарушениями ритма и другими симптомами. Нередко коронавирусная инфекция в остром периоде осложняется артериальными и венозными тромбозами, приводя к фатальным исходам, а также может дебютировать с инфаркта миокарда и инсульта, что создаёт дополнительные сложности в маршрутизации пациентов и своевременной диагностике. Кроме того, перенесённая инфекция приводит к ряду осложнений (они объединены в так называемый постковидный синдром), проявляясь в повышенной склонности к тромбозам на протяжении длительного времени, утяжелении течения предшествовавших заболеваний, в том числе артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, развитии лёгочной гипертензии у пациентов с фиброзом лёгких. Определённую роль в поражении сердца могут играть токсичность противовирусных препаратов, в частности, влияющих на продолжительность интервала QT, что отмечалось в первую волну коронавирусной инфекции, когда эти



группы препаратов широко использовались в лечении. По данным НМИЦ им В.А. Алмазова, среди 1412 пациентов, получавших терапию гидроксихлорохином согласно версии 2 Временных методических рекомендаций Минздрава РФ по диагностике и лечению коронавирусной инфекции [2], у 14% наблюдались удлинение интервала QT до более 500 мс, или более чем на 60 мс от исходного.

Весьма существенное влияние на показатели смертности от болезней системы кровообращения эпидемия оказывает за счёт вносимых коррективов в процесс организации медицинской помощи. Это связано не только и не столько с дефицитом коек и медицинского персонала, сколько с изменением поведения самих пациентов, страхом перед инфекцией и стационарами, поздним обращением за медицинской помощью [3]. В условиях перепрофилирования многих стационаров для нужд лечения пациентов с коронавирусной инфекцией число инфарктов и инсультов в период эпидемии не увеличилось, а во многих регионах страны даже снизилось. Скорее всего, это свидетельствует о том, что пациенты с нетяжёлыми симптомами не обращались своевременно к врачу (данные Росстата и мониторинга снижения смертности от ишемической болезни сердца, проводимого Минздравом России). Подобная проблема может в отдалённом периоде привести к росту числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной несвоевременной экстренной помощью или её отсутствием при острой коронарной патологии. Безусловно, высокая нагрузка на здравоохранение всех стран не могла не отразиться на доступности медицинской помощи. Сегодня эти недостатки частично преодолены благодаря телемедицинским технологиям и удалённому мониторингу. Но для внедрения подобных сервисов потребовалось время, существенные вложения, обучение персонала и пациентов.

В Российской Федерации, помимо официального регистра пациентов с новой коронавирусной инфекцией, общественными объединениями и научными центрами организованы специализированные регистры, в рамках ведения которых получены данные о распространённости сердечно-сосудистых заболеваний как сопутствующей патологии, о прогнозе лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия того или иного заболевания сосудистой системы и осложнения. Так, уже опубликованы данные регистра АКТИВ, отчётливо продемонстрировавшие связь сердечно-сосудистой патологии и летальности от коронавирусной инфекции [4]. Они в целом совпадают с данными первого исследования в Китае, в котором болезни системы кровообращения были обозначены как ведущие факторы риска тяжёлого течения и

летального исхода COVID-19 [5]. В регистре АКТИВ было выявлено, что при наличии артериальной гипертензии соотношение шансов летального исхода составило более 3.0, а при наличии хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов более 6.0 [4]. Аналогичные данные получены в регистре Российского кардиологического общества, по данным которого именно хроническая сердечная недостаточность явилась самым существенным предиктором плохого не только ближайшего, но и отдалённого прогноза [6], составив 55% среди более 100 сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции и существенно превзойдя нарушения ритма (15.9%), острый коронарный синдром (9.9%) и миокардит (7.9%) по частоте регистрации. Более того, наблюдение за пациентами в течение 6 месяцев выявило, что наличие хронической сердечной недостаточности существенно увеличивало летальность (она превысила 10% при общей 2.4%) [7].

**Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19.** В настоящее время рассматривается несколько основных механизмов повреждения миокарда при коронавирусной инфекции [1, 8]. Миокардиальной дисфункции способствует гипоксемия, особенно при развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Помимо этого, большая роль отводится активации провоспалительных цитокинов, системному воспалению и развитию иммунного воспаления в сердечной мышце. Неизбежно развивающаяся на фоне инфекции дисфункция эндотелия вносит дополнительный вклад за счёт гиперкоагуляции и системной гипотензии. Активация симпатической нервной системы может способствовать повышению потребности миокарда в кислороде и ещё более усиливать чувствительность к повреждающему воздействию гипоксии.

Однако классический вирусный миокардит развивается не так часто, как это предполагалось изначально. Анализ 353 опубликованных статей показал, что морфологически доказан только 51 случай коронавирусного миокардита [9]. При этом специфическими признаками в диагностике миокардита считаются: значительное повышение D-димера, ферритина и С-реактивного белка, высокий уровень тропонина при отсутствии других маркеров некроза миокарда и повышенный уровень NT-proBNP. Кроме того, характерно наличие глобальных и/или региональных нарушений сократительной способности миокарда, утолщение стенки левого желудочка, критерии воспаления, выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии и данных эндомикардиальной биопсии [10]. Сегодня многими российскими исследователями активно изучаются морфологические изменения сердца пациентов, умерших от коронавирусной инфекции. В част-

ности, в НМИЦ им. В.А. Алмазова было показано, что в большинстве случаев причиной смерти становились микротромбозы и поражение эндотелия, тогда как признаков наличия самого вируса в клетках миокарда не было выявлено даже у тех больных, у которых при жизни на основании клинико-лабораторных данных диагностировался миокардит. До сих пор патогенез поражения сердца полностью не ясен и служит предметом активного изучения.

Одним из факторов, способствующих тяжёлому течению инфекции и поражению сердца, может быть дефицит витамина D, широко распространённый во всём мире, что послужило причиной поиска взаимосвязей между уровнем обеспеченности витамином D и патологией сердечно-сосудистой системы в целом. В работе [11] впервые указано на факт снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний при нормальном уровне обеспеченности витамином D, а результаты 24 популяционных исследований, проведённых в 15 странах, продемонстрировали повышение такого риска зимой по сравнению с летним временем года [12].

Исследования в НМИЦ им. В.А. Алмазова позволили выявить увеличение в 3.79 раза риска тяжёлого течения и в 4.07 раза летального исхода при COVID-19 в условиях крайнего дефицита витамина D независимо от наличия ожирения, сахарного диабета 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы [13]. Принимая во внимание частое развитие гипокалиемического синдрома у больных COVID-19 и значимый вклад электролитных нарушений в неблагоприятный исход заболевания, нами был выполнен ряд исследований по оценке состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — сигнального пути, отвечающего в организме за регуляцию артериального давления [14]. Несмотря на наличие гипокалиемии у четверти обследованных больных, и у них, и у пациентов с нормокалиемией не выявлено активации РААС в виде повышения уровня альдостерона и/или ренина плазмы в условиях дефицита витамина D. Также не установлены значимые различия в степени поражения лёгочной ткани, показателях, характеризующих выраженность системного воспаления, тяжести COVID-19, длительности госпитализации и смертности среди пациентов с электролитными нарушениями и без них [15].

Наличие повреждения миокарда при COVID-19 вследствие гипоксии, микротромбозов, кардиотоксического действия препаратов, выраженного системного воспаления и других патогенетических факторов приводит к двум основным последствиям как в остром, так и в отдалённом периоде. Как уже было отмечено, коронавирусная инфекция может инициировать возникновение

сердечной недостаточности, а также существенно ухудшать состояние пациентов с её хронической формой. Вторым по частоте осложнением на фоне COVID-19 и после перенесённой инфекции оказывается развитие различного рода предсердных и желудочковых аритмий, в том числе повышение риска внезапной смерти [16]. В НМИЦ им. В.А. Алмазова проводится динамическое наблюдение за пациентами с острой коронавирусной инфекцией с применением многосуточного неинвазивного регистратора ЭКГ. Наблюдения на протяжении 21 дня госпитализации и 2 месяцев после выписки из стационара выявили нарушения сердечного ритма у 50% пациентов, в том числе фибрилляцию предсердий, желудочковые аритмии. В ряде случаев отмечены показания к имплантации кардиовертера и ресинхронизирующих устройств, особенно у пациентов с уже существующей хронической сердечной недостаточностью.

Помимо возникновения опасных состояний, угрожающих жизни, во время и после COVID-19 усугубляются многие хронические традиционные факторы высокого сердечно-сосудистого риска. Так, сама коронавирусная инфекция, а также многие лекарственные средства, применяемые для её лечения (стероидные гормоны, антицитокиновые препараты, ингибиторы янус-киназы), способствуют росту артериального давления, а в ряде случаев — гиперлипидемии и риску сахарного диабета. Нередко после перенесённой инфекции наблюдается дестабилизация течения артериальной гипертензии, нарушения циркадного ритма регуляции артериального давления (АД), повышение потребности в антигипертензивных препаратах, рост вариабельности АД [8]. Это требует тщательного мониторинга данного показателя во время и после перенесённого заболевания. Определённую негативную роль в стабильности контроля артериального давления в масштабе популяции могло сыграть то, что в начале пандемии участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе инфекции послужило поводом для опасений в отношении приёма препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему. Достаточно быстро, уже в мае 2020 г., как европейские, так и российские структуры здравоохранения и научные сообщества в своих рекомендациях [17, 18] отреагировали на эти опасения, опубликовав научные данные и экспертную позицию, заключающуюся в том, что отмена приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента не только не необходима, но и приводит к негативным последствиям. Тем не менее отмена этих препаратов в определённый период всё-таки наблюдалась, что могло привести к временному нарушению приверженности к лечению при хронической патологии.

**Коронавирусная инфекция и трансплантация сердца.** После трансплантации сердца инфекционные осложнения оказываются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Вследствие иммуносупрессии реципиентам свойственны пролонгированный инкубационный период, атипичная симптоматика инфекций и исходно изменённые результаты лабораторно-инструментальной диагностики, затрудняющие постановку диагноза. У больных после трансплантации сердца особенности инфекции могут определяться наличием исходной лейкопении и лимфопении на фоне иммуносупрессивной терапии, что предотвращает избыточный ответ на инфекцию лимфоцитов и экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ). Кроме этого, глюкокортикостероиды подавляют иммунный ответ, снижая количество иммунных клеток и ослабляя сигнал рецепторов Т-клеток. В настоящее время сформулированы общие рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 после трансплантации органов [19], но остаётся много вопросов, касающихся ведения пациентов с трансплантацией именно сердца. Среди наблюдающихся в НМИЦ им. В.А. Алмазова отмечено 82 случая заражения у 69 пациентов после трансплантации сердца. С первого дня появления клинической симптоматики часть иммуносупрессивной терапии (микофеноловая кислота/эверолимус) была временно отменена. Лечение на амбулаторном этапе было начато с первых суток и включало в себя противовирусную терапию, муколитики, витамин С и антикоагулянты. Если заболевание начиналось с фебрильной лихорадки, то в этом случае в связи с высоким риском микст-инфекции назначалась эмпирическая антибактериальная терапия левофлоксацином. Смертельных исходов не было. В 59 случаях пациенты лечились амбулаторно, в 23 им была показана госпитализация, но при этом не отмечалось тяжёлого течения болезни. Нами также показано, что дистанционное консультирование пациентов с трансплантированным сердцем, соблюдение преимущественности лечения по месту жительства с учётом рекомендаций курирующих врачей-трансплантологов способствовали своевременной диагностике инфекции, быстрому началу терапии и течению COVID-19 без осложнений. Редукция применения иммуносупрессивных препаратов (антипролиферантов) на период до 14 дней способствовала борьбе с инфекцией и не сопровождалась острым кризом отторжения и/или снижением функции трансплантата [20].

\* \* \*

Если говорить о прогнозе ситуации и о том, чего нам следует ожидать в ближайшей перспективе, то два взаимноотягощающих фактора — появ-

ление новых сердечно-сосудистых заболеваний вследствие перенесённой инфекции и организационные проблемы оказания помощи больным с болезнями системы кровообращения во время пандемии — обязательно приведут к росту абсолютного числа пациентов, нуждающихся в специализированной кардиологической помощи и реабилитации. Это делает необходимым создание и совершенствование имеющейся инфраструктуры для обследования и лечения таких пациентов и дополнительного образования, повышения квалификации медицинских работников с учётом особенностей ведения больных, перенёвших коронавирусную инфекцию.

К основным направлениям, которые обеспечивают достижение результата как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, можно отнести следующие.

- Трансляционные технологии — скорейшее внедрение новейших научных достижений, инновационных методов в широкую повседневную клиническую практику.

- Ценностный подход в здравоохранении и ориентированность на потребности пациента.

- Координация помощи на региональном уровне на основе концепции системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Обеспечение преемственности помощи, взаимодействия стационаров и поликлиник, непрерывный контроль эффективности работы с использованием информационных систем регионального уровня, регистров.

Таким образом, эпидемия коронавирусной инфекции оказывает существенное и разнонаправленное влияние, потенциально способствующее росту смертности от болезней системы кровообращения. Для понимания их причин, выраженности и длительности колебаний показателей смертности в регионах с различной устойчивостью системы здравоохранения к вызовам пандемии необходимо тщательный мониторинг всех уровней организации здравоохранения, направленная работа с кадрами и дальнейшие научные исследования, обеспечивающие достоверные данные и новые подходы. Также необходимо уделять внимание лекарственному обеспечению, особенно в группах высокого риска, формированию новых критериев качества медицинской помощи и, наконец, целенаправленной работе с населением, которая должна формировать корректные общественные представления о рисках и необходимых действиях со стороны больных при начале заболевания и после выписки из стационара.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sato K., Sinclair J.E., Sadeghirad H. et al. Cardiovascular disease in SARS-CoV-2 infection // Clin. Transl. Immunology. 2021. V. 10 (9). e1343.

2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 2 (03.02.2020). [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/049/329/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_2019-nCov\\_03.02.2020\\_%28%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F\\_2%29\\_fi-nal.pdf?1580748451](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/049/329/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_2019-nCov_03.02.2020_%28%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_2%29_fi-nal.pdf?1580748451)
3. Levett J.Y., Raparelli V., Mardigyan V., Eisenberg M.J. Cardiovascular Pathophysiology, Epidemiology, and Treatment Considerations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // C.J.C. Open. 2020. V. 3 (1). P. 28–40.
4. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёвших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 4. С. 116–131.
5. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // Clinical Research in Cardiology. 2020. Т. 109. № 5. С. 531–538.
6. Конради А.О., Виллевальде С.В., Дупляков Д.В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенёвших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжёлой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 1. С. 99–104.
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёвших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 10. С. 86–98.
8. Vudathaneni V.K.P., Nadella S.B., Lanke R.B., Boyapati R. Coronavirus Disease and Cardiovascular Disease: A Literature Review // J. Clin. Transl. Res. 2021. V. 7 (2). P. 156–162.
9. Haussner W., DeRosa A.P., Haussner D. et al. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review // Am. J. Emerg. Med. 2022. Jan. 51. P. 150–155.
10. Berg D.D., Alviar C.L., Bhatt A.S. et al. Epidemiology of Acute Heart Failure in Critically Ill Patients with COVID-19: An Analysis from the Critical Care Cardiology Trials Network // J. Card. Fail. 2022. Jan 17. S1071–9164(22)00007-0. Online ahead of print.
11. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation // Int. J. Epidemiol. 1981. V. 10 (4). P. 337–341.
12. Marti-Soler H., Gubelmann C., Aeschbacher S. et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries // Heart. 2014. V. 100 (19). P. 1517–1523.
13. Karonova T.L., Andreeva A.T., Golovatuk K.A. et al. Low 25(OH)D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19 // Nutrients. 2021. V. 13 (9). Article number 3021. <https://doi.org/10.3390/nu13093021>
14. Циберкин А.И., Кляус Н.А., Сазонова Ю.В., Семёнов А.П. Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26. № 4. С. 460–465.
15. Циберкин А.И., Головатюк К.А., Быкова Е.С. Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2021. Т. 27. № 4. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463>
16. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2020. V. 31 (5). P. 1003–1008.
17. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. Corrigendum to: European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis; and ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // Eur. Heart J. 2021. Dec. 20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab866>
18. Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевальде С.В. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3. С. 129–148.
19. INHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults, children and young people and living organ donation in the context of COVID-19 // British Transplantation Society. 2020. June 5. Version 2.
20. Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В. и др. Ведение реципиентов после трансплантации сердца с COVID-19: регистр ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” // Кардиология. 2020. Т. 60. № 12. С. 4–12.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ  
И ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2022 г. О. М. Драпкина<sup>a,\*</sup>, И. С. Явелов<sup>a,\*\*</sup>

<sup>a</sup>Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

\*E-mail: odrapkina@gnicpm.ru

\*\*E-mail: IYavelov@gnicpm.ru

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 01.02.2022 г.

Принята к публикации 22.03.2022 г.

В статье рассматриваются средства медикаментозного вмешательства для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Представлены изменения в подходах, направленных на основные звенья патогенеза и способных положительно повлиять на течение и исход заболевания, которые произошли после появления результатов многочисленных рандомизированных исследований. Охарактеризованы некоторые аспекты продолжающегося изучения проблемы.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, профилактика, лечение.

**DOI:** 10.31857/S0869587322070052

За два года, прошедшие с начала широкого распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), непрерывно уточнялись представления о патогенезе заболевания, оптимальных подходах к его профилактике и лечению. Достаточно быстро выяснилось, что основные механизмы патогенеза при COVID-19 включают

проникновение и репликацию вируса с повреждением многих органов и тканей, активацию иммунного ответа и воспаления (во многих случаях чрезмерную, превращающуюся в основную причину неблагоприятного течения болезни) и сопряжённое с ними избыточное тромбообразование на уровне мелких и более крупных сосудов (тромбоз *in situ* и “макрососудистые” тромбы) [1, 2].

Первоначально подходы к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции основывались на далеко не полных представлениях о её патогенезе, а также экстраполяции полученных ранее данных похожих контингентов больных. В дальнейшем стали накапливаться и систематизироваться результаты повседневной врачебной практики. Однако такого рода данные не дают уверенности в том, что эффект связан именно с анализируемым вмешательством, поскольку сопоставляемые группы пациентов неизбежно оказываются несбалансированными по многим факторам, способным повлиять на результат. Попытки уравновесить группы сравнения по известным факторам риска с помощью математических подходов далеко не всегда оказываются успешными, способны внести дополнительные искажения и не учитывают показатели, которые не зафиксированы при сборе данных. При ретроспективном изучении эти неясности усугубляются



ДРАПКИНА Оксана Михайловна — академик РАН, директор НМИЦ ТПМ Минздрава России, главный терапевт Минздрава России. ЯВЕЛОВ Игорь Семёнович — доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях НМИЦ ТПМ Минздрава России.

возможной неполнотой информации и отсутствием строгих критериев оценки наличия и выраженности изучаемых показателей. Поэтому итоги анализа не рандомизированных исследований — это всегда только гипотеза, которая проверяется в ходе проспективных рандомизированных контролируемых клинических испытаний. Результаты последних активно публикуются со второй половины 2020 г. С учётом этих результатов, а также накопления клинического опыта менялись и представления об оптимальных подходах к профилактике и лечению COVID-19. В нашей стране их эволюцию можно проследить по временным методическим рекомендациям Минздрава России “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”, которые регулярно обновляются по мере появления новых фактов, имеющих практическое значение (в настоящее время действует 14 версия этого документа от 27.12.2021) [3].

**Вакцинация.** С самого начала пандемии наиболее эффективным способом профилактики и предотвращения тяжёлых проявлений новой коронавирусной инфекции считалась вакцинация, и эта позиция многократно подтверждена. Число публикаций о роли вакцинации при COVID-19 огромно, и их рассмотрение выходит за рамки данной статьи. Организация массовой вакцинации требует значительных организационных усилий. На базе НМИЦ ТПМ Минздрава России (на основании Приказа Минздрава России от 19 марта 2020 г. № 198н “О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19” (с изменениями от 4 декабря 2020 г. № 1288н) создан Федеральный дистанционный консультативный центр. Разработаны стандартные операционные процедуры, включая гибкую матрицу расстановки медицинского персонала для оптимизации пропускной способности пунктов вакцинации. Создан интерактивный образовательный модуль для врачей. Для медицинских вузов, врачей и среднего медицинского персонала разработаны дополнительные профессиональные программы повышения квалификации по вакцинации взрослого населения. Организованы горячая линия для населения, телеграмм-канал “Всё о вакцинации”. Разработаны и актуализованы временные методические рекомендации “Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” (в настоящее время действует 7 версия этого документа от 22.12.2021) [4].

Для изучения особенностей иммунного статуса лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2, в НМИЦ ТПМ проводится проспективное наблюдательное исследование с участием более 2000 человек, не переносивших ранее

COVID-19 и не вакцинированных от него. Анализируются данные об уровне IgG к S-белку до введения вакцины, перед инъекцией второго компонента и на 42-й день после введения первого компонента. По предварительным данным уровень антител к S-белку через 42 дня после введения первого компонента вакцины “Гам-КОВИД-Вак” достоверно выше, чем при использовании вакцины “КовиВак”, притом что рост уровня IgG к 42 дню наблюдался в обеих группах вакцинированных. При оценке состояния плазменного гемостаза с использованием интегрального теста “тромбодинамика” не выявлено статистически значимых различий ни при сравнении вакцинированных “Гам-КОВИД-Вак” и “КовиВак”, ни при сопоставлении исходных показателей с полученными через 42 дня после введения первой дозы этих вакцин. Для оценки гуморального ответа В-клеток на введение вакцин к вирусу SARS-CoV-2 с января 2022 г. запланировано проведение исследования “Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19”.

Другая важнейшая задача, решаемая органами здравоохранения, — организация медицинской помощи тем, кто не избежал инфицирования. Основными её направлениями являются: профилактика проникновения и репликации вируса; устранение избыточного иммунного ответа и воспаления; антитромботическая терапия.

**Профилактика проникновения и репликации вируса.** Для лечения новой коронавирусной инфекции было предложено (и временно одобрено) много лекарственных средств различного механизма действия, подавляющих проникновение и/или репликацию в организме вируса SARS-CoV-2. Однако результаты клинического изучения ряда из них оказались разочаровывающими. В частности, первоначально перспективными для лечения, постконтактной и даже преконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции представлялся хлорохин/гидроксихлорохин. Итоги многочисленных рандомизированных исследований не подтвердили эффективность этого лекарственного средства ни при одном из указанных сценариев [5–11]. Кроме того известно, что хлорохин/гидроксихлорохин обладает сердечной токсичностью, может способствовать удлинению интервала QT<sup>1</sup> и возникновению угрожающих жизни нарушений ритма сердца. Поэтому при его применении требуются соблюдение ряда предосторожностей, учёт множества противопоказаний и ограничений, контроль уровня калия в кро-

<sup>1</sup> Интервал QT — измерение электрокардиограммы, используемое для оценки электрических свойств сердца. Рассчитывается как время от начала волны Q до конца волны T и приближается ко времени, прошедшему с момента, когда сердечные желудочки начинают сокращаться, до момента, когда они заканчивают расслабляться.

ви, повторная регистрация ЭКГ. Очевидно, что в условиях пандемии всё это практически не реализуемо при амбулаторном лечении больных. В итоге хлорохин/гидроксихлорохин был исключён из временных методических рекомендаций Минздрава России [3].

У амбулаторных больных с COVID-19 и повышенным риском неблагоприятного течения заболевания (рандомизированное открытое исследование PRINCIPLE;  $n = 2265$ ), а также у госпитализированных больных (рандомизированное открытое исследование RECOVERY;  $n = 7763$ ) не получено доказательств пользы антибиотика азитромицина, обладающего противовирусными и противовоспалительными свойствами [12, 13]. Не было отмечено пользы и от противовирусного препарата лопинавир/ритонавир при лечении в стационаре (рандомизированные открытые исследования SOLIDARITY и RECOVERY;  $n = 5499$  и  $n = 1616$  соответственно) [11, 14]. При этом известно, что он вступает во множество нежелательных взаимодействий с препаратами, необходимыми для лечения COVID-19. В итоге азитромицин и лопинавир/ритонавир также были исключены из временных методических рекомендаций Минздрава России [3].

При амбулаторном лечении больных с факторами риска тяжёлого течения заболевания результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований указывают на пользу применения ремдесивира при начале лечения в первые 7 суток после появления симптомов COVID-19 (исследование PINETREE;  $n = 562$ ) и молнупиравира при начале лечения в первые 5 суток после появления симптомов (исследование MOVE-OUT;  $n = 1433$ ) [15, 16]. При изучении состояния больных, госпитализированных с признаками поражения лёгких и в большинстве нуждающихся в поддержке дыхания, отмечено более быстрое выздоровление в группе принимавших ремдесивир (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АСТТ-1;  $n = 1062$ ) [17]. Результат анализа подгрупп в рандомизированных исследованиях предполагает, что у госпитализированных больных, не нуждающихся в интенсивной поддержке дыхания, при использовании ремдесивира можно ожидать снижения смертности [11].

При начале лечения в первые 5 суток после появления симптомов у невакцинированных больных с факторами риска тяжёлого течения заболевания отмечено уменьшение суммы случаев госпитализации или смерти при использовании комбинации двух препаратов: нирматрелвира, препятствующего размножению вируса SARS-CoV-2, и ритонавира, продлевающего действие нирматрелвира за счёт угнетения его метаболизма изоферментами цитохрома P450 3A (рандомизиро-

ванное плацебо-контролируемое исследование EPIC-HR;  $n = 2246$ ) [18].

Быстро уменьшить вирусную нагрузку позволяет внутривенное введение моноклональных вируснейтрализующих антител. В настоящее время есть доказательства эффективности такого подхода при постконтактной профилактике, у амбулаторных пациентов с факторами риска тяжёлого течения заболевания, а также у отдельных категорий госпитализированных больных [19, 20]. Однако пока не ясно, как скажется на клинической эффективности этого подхода распространение новых штаммов вируса SARS-CoV-2.

**Устранение избыточного иммунного ответа и воспаления.** Иммунное воспаление — центральное звено патогенеза новой коронавирусной инфекции. Первоначально существовали опасения в отношении применения лекарственных средств, подавляющих воспаление, особенно на ранних стадиях заболевания. Однако в дальнейшем оказалось, что подобный подход достаточно безопасен и способен существенно улучшить клиническое течение и прогноз. В частности, у госпитализированных больных с достаточно тяжёлыми проявлениями заболевания (при необходимости кислородотерапии) доказана эффективность применения кортикостероидов. Так, внутривенное или пероральное применение дексаметазона способствовало снижению смертности у получающих кислородотерапию или находящихся на искусственной вентиляции лёгких и не приносило пользы больным, не нуждавшимся в поддержке дыхания (рандомизированное открытое исследование RECOVERY;  $n = 6425$ ) [21]. В более тяжёлых случаях применимы более сильные противовоспалительные препараты: ингибиторы интерлейкина-6, ингибиторы янус-киназ [22, 23].

У амбулаторных больных COVID-19 с факторами риска тяжёлого течения и давностью симптомов не более 14 суток применение в течение двух недель ингалируемого кортикостероида будесонида способствовало ускорению выздоровления (рандомизированное открытое исследование PRINCIPLE;  $n = 1856$ ). Наблюдалась также тенденция к меньшей совокупной частоте госпитализаций или смерти [24].

Перспективным и легко доступным средством, позволяющим уменьшить выраженность воспаления, служит колхицин. Опубликованные данные свидетельствуют об отсутствии положительного влияния на клиническое течение заболевания и смертность при его применении в стационаре (рандомизированное открытое исследование RECOVERY;  $n = 11\,340$ ), но не исключают пользу при лечении амбулаторных больных с подтверждённым диагнозом (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование COLCORONA, включавшее 4488 больных с факторами риска тяжёлого течения болезни) [25, 26].



**Таблица 1.** Сопоставление доз антикоагулянтов в стационаре при лечении новой коронавирусной инфекции: основные результаты рандомизированных контролируемых исследований

Место лечения в стационаре	В блоке интенсивной терапии			Вне блока интенсивной терапии		
Исследование	ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP ( <i>n</i> = 1098) [30]	INSPIRATION ( <i>n</i> = 562) [31]	HEP-COVID ( <i>n</i> = 257) на кислороде, с D-димером >4 раз выше ВГН или индексом коагулопатии ≥4; в БИТ 34% [32]	ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP ( <i>n</i> = 2 219) [33]	RAPID ( <i>n</i> = 465) с повышенным D-димером [34]	ACTION ( <i>n</i> = 615) с повышенным D-димером, в основном стабильные [35]
Антикоагулянт	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	Лечебная: в основном ривароксабан/Профилактическая: НМГ/НФГ
Основной результат	Лечебные дозы не лучше профилактических	Промежуточные дозы не лучше профилактических	Лечебные дозы лучше профилактических или промежуточных вне БИТ	Лечебные дозы лучше профилактических вне зависимости от уровня D-димера	Лечебные дозы лучше профилактических (тенденция, по смертности достоверно)	Лечебная доза до 30 дня не лучше профилактических доз гепарина в стационаре

*Примечание:* ВГН — верхняя граница нормы для лабораторного определения в данном лечебном учреждении; БИТ — блок (отделение) интенсивной терапии; НМГ — подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина; НФГ — нефракционированный гепарин (подкожно в профилактических или промежуточных дозах, внутривенная инфузия в лечебной дозе).

Однако для определения целесообразности широкого применения колхицина при COVID-19 данных пока недостаточно [27]. Активное изучение его эффективности продолжается. В частности, в Российской Федерации проводится международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием амбулаторных и госпитализированных больных [28] (на начало декабря 2021 г. в него были включены 495 пациентов).

**Антитромботическая терапия.** Очень быстро стало очевидным, что тромбоз играет важную роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции. При увеличении тяжести заболевания нарастает частота как венозных, так и артериальных тромботических осложнений, которая, по совокупным данным, у тяжёлых больных в стационаре может достигать до 30 и 5%, соответственно [29]. Первоначально антитромботическая терапия была направлена на профилактику и лечение “макрососудистых” тромбозов. Однако по мере накопления фактов большое значение стали придавать тромбообразованию на уровне мелких сосудов, которое тесно связано с тяжестью инфекционного процесса и выраженностью иммунного воспаления. Поэтому от антитромботической терапии ждут также снижения риска перехода забо-

левания в более тяжёлые формы и уменьшения частоты неблагоприятных исходов. Опыт повседневной врачебной практики, а также анализ результатов проспективных рандомизированных исследований указывают, что антикоагулянты (предпочтительно — препараты гепарина) должны быть обязательной составляющей лечения COVID-19 в стационаре.

Вместе с тем итоги рандомизированных исследований по сопоставлению различных доз антикоагулянтов, опубликованные в 2021 г., полностью перевернули представление об оптимальных дозах препаратов гепарина, сложившееся на основании знаний о патогенезе заболевания и анализе результатов повседневной врачебной практики: если ранее полагали, что чем тяжелее больной, тем больше оснований для применения высоких доз антикоагулянтов, то результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют, что высокие (лечебные) дозы препаратов гепарина следует применять у больных, которые не нуждаются в пребывании в отделении интенсивной терапии, а при нарастании тяжести заболевания преимущество имеют профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов (табл. 1) [30–35].



Целесообразность использования антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 остаётся неясной. Первый опыт применения их профилактических доз у этой категории больных оказался неудачным. Приём этих препаратов не повлиял на течение заболевания, а частота клинически выраженных тромбозов была настолько низкой, что можно сделать вывод: широкое профилактическое применение антитромботических препаратов представляется неоправданным [36, 37]. Соответственно, существующие рекомендации по избирательному (не поголовному!) использованию низких (профилактических) доз антикоагулянтов у пациентов со среднетяжёлыми проявлениями заболевания, которые лечатся дома и имеют повышенный риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений, пока опираются только на общие представления о патогенезе новой коронавирусной инфекции и экстраполяцию результатов рандомизированных контролируемых исследований с участием госпитализированных нехирургических больных до начала пандемии [3].

Во второй половине 2021 г. появилось свидетельство в пользу использования профилактических доз антикоагулянтов у больных COVID-19 после выписки из стационара. В сентябре были опубликованы результаты небольшого по охвату (участвовали 320 человек) рандомизированного открытого исследования MICHELLE, в котором применение прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг раз в сутки в течение 35 суток привело к выраженному снижению риска венозных тромбоэмболических осложнений с клиническими проявлениями [38]. Критерии отбора больных в это клиническое испытание вошли в обновлённую версию временных методических рекомендаций Минздрава России по лечению новой коронавирусной инфекции [3].

Роль антиагрегантов как способа лечения COVID-19 пока не ясна. Результаты повседневной врачебной практики указывают на возможное снижение смертности больных, которым назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, хотя положительный эффект и кажется неправдоподобно большим (по совокупным данным отмечено уменьшение риска на 54%) [39]. При этом в крупном рандомизированном открытом исследовании RECOVERY, включавшем 14892 госпитализированных пациентов, применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 160 мг в сутки не способствовало снижению смертности, а также суммы случаев необходимости искусственной вентиляции лёгких или случаев смерти больных, исходно в искусственной вентиляции лёгких не нуждавшихся. Единственный положительный эффект ацетилсалициловой кислоты заключался в сокращении длительности госпита-

лизации на один день и увеличении доли больных, выписанных в первые 28 дней, на 1%, что было достигнуто ценой двукратного увеличения риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, а также более частого возникновения крупных кровотечений, требующих переливания крови или хирургического вмешательства [40]. Неудачные результаты продемонстрировало и рандомизированное открытое исследование ACTIV-4a с участием 562 госпитализированных больных, проводившееся с целью изучения действия блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов — тикагрелора или клопидогрела в дополнение к высокой (лечебной) дозе антикоагулянтов у не нуждавшихся в пребывании в блоке интенсивной терапии [41]. Накопленные к настоящему времени факты не подтверждают необходимость широкого применения антиагрегантов в дополнение к парентеральному антикоагулянту у больных, госпитализированных с COVID-19. Остаётся надежда, что монотерапия антиагрегантом может оказаться полезной при более раннем и/или достаточно длительном лечении заболевания, у больных, не получающих антикоагулянты, при более высоком риске неблагоприятного исхода и сердечно-сосудистых осложнений, а также при применении более низких доз ацетилсалициловой кислоты. Однако всё это не отменяет необходимости использования антиагрегантов при наличии известных показаний к препаратам указанной группы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как это предписано действующими клиническими рекомендациями.

Данные одного небольшого плацебо-контролируемого исследования указывают на возможную пользу применения сулодексида у амбулаторных больных в первые 3 дня после начала клинических проявлений заболевания (снижение риска госпитализаций и потребности в кислородотерапии) [42]. Эти эффекты связывают с положительным влиянием сулодексида на эндотелий.

**Последствия перенесённой новой коронавирусной инфекции.** Одно из последствий COVID-19 — так называемый постковидный синдром. Клинические проявления и особенности патогенеза этого состояния активно изучаются, специфических методов профилактики и лечения пока не разработано [44]. Постковидные осложнения и отклонения проявляются в деятельности различных органов и систем, в первую очередь, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной. Учитывая высокую частоту и клиническую значимость проявлений постковидного синдрома, важно своевременно выявлять возникшие изменения и предотвращать развитие осложнений. Это позволяет программа углублённой диспансеризации. Она стартовала 1 июля 2021 г., а к концу того же года её прошли 1 млн человек. В её разработке активное участие приняли сотрудники НМИЦ

ТПМ Минздрава России. Методы исследования, применяемые в ходе углублённой диспансеризации, позволяют своевременно выявлять отклонения в работе органов и систем, возможные осложнения после перенесённого COVID-19. Такая диспансеризация проводится в два этапа. На первом врач-терапевт или врач общей практики оценивает насыщение крови кислородом в покое, результаты теста с 6-минутной ходьбой, данные спирометрии, общий и биохимический анализ крови, концентрацию Д-димера в крови у перенёсших COVID-19 как минимум средней степени тяжести, а также результаты рентгенографии грудной клетки (если она не выполнялась ранее в течение года). На втором этапе, если это необходимо, проводятся дополнительные исследования (эхокардиография, компьютерная томография лёгких, дуплексное ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей). По результатам определяются показания к диспансерному наблюдению и реабилитации.

В Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины сформирован проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП, в который было включено 1130 пациентов с COVID-19 и/или внебольничной пневмонией, госпитализированных во время первой эпидемической волны в Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (директор — член-корреспондент РАН О.Е. Карпов) [44]. По данным регистра, в период эпидемической волны выявлено еженедельное увеличение возраста госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также доли случаев сопутствующих ей сердечно-сосудистых заболеваний и/или хронической несердечной патологии. При этом еженедельно (в среднем на 4%) повышалась доля пациентов с более высоким риском развития фатальных и нефатальных осложнений [45]. В стационаре умерли 4.9% пациентов, за 12 месяцев постгоспитального периода — 2.4%. При повторной компьютерной томографии через 12 месяцев наблюдения после перенесённого COVID-19, осложнённого пневмонией (2–4 степень поражения по данным компьютерной томографии при госпитализации в 2020 г.), в репрезентативной выборке выживших пациентов в 91% случаев не выявлено остаточных изменений, в 9% случаев регистрировались незначительные остаточные изменения. Значительных постковидных изменений не выявлено. Динамику результатов компьютерной томографии планируется вновь оценить через 24 месяца наблюдения.

Продолжением регистра ТАРГЕТ-ВИП стало персонифицированное исследование состояния пациентов с целью изучения частоты, структуры и выраженности клинических проявлений, возникающих после COVID-19, а также разработки

схем персонифицированной диагностики и реабилитации.

\* \* \*

Наиболее эффективное средство профилактики новой коронавирусной инфекции — вакцинация. Выбор лекарственных средств для лечения этого заболевания — сложная задача, требующая учёта фазы инфекционного процесса, его тяжести и особенностей конкретного больного. За период пандемии представления об оптимальном лечении заболевания неоднократно уточнялись и пересматривались. Активное изучение новых подходов продолжается. И хотя свойства вируса SARS-CoV-2 заметно меняются, понимание общих патологических процессов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования COVID-19, крайне важно для совершенствования методов профилактики и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marik P.E., Iglesias J., Varon J., Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19 // *Int. Immunopathol. Pharmacol.* 2021. V. 35. 20587384211048026.
2. Leentjens J., van Haaps T.F., Wessels P.F. et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents — lessons after 1 year // *Lancet. Haematol.* 2021. V. 8. P. e524–e533.
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.Т., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации. [https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/1213/attach/vmr\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf)
4. Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Якимов Ю.В. и др. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия от 22.12.2021. Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации. [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_404645/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_404645/)
5. Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (6). P. 517–525.
6. Rajasingham R., Bangdiwala A.S., Nicol M.R. et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial // *Clin. Infect. Dis.* 2021. V. 72 (11). P. e835–e843.
7. Abella B.S., Jolkovsky E.L., Biney B.T. et al. Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. V. 181 (2). P. 195–202.

8. *Barnabas R.V., Brown E.R., Bershteyn A. et al.* Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Randomized Trial // *Ann. Intern. Med.* 2021. V. 174 (3). P. 344–352.
9. *Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. et al.* A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (5). P. 417–427.
10. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (21). P. 2030–2040.
11. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (6). P. 497–511.
12. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet.* 2021. V. 397. P. 1063–1074.
13. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2021. V. 397. P. 605–612.
14. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2020. V. 396. P. 1345–1352.
15. *Gottlieb R.L., Vaca C.E., Paredes R. et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386 (4). P. 305–315.
16. *Bernal A.J., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al.* Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Non-hospitalized Patients // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386 (6). P. 509–520.
17. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383. P. 1813–1826.
18. *Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386. P. 1397–1408.
19. *Pinna S.M., Lupia T., Scabini S. et al.* Monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 patients: An umbrella to overcome the storm? // *Int. Immunopharmacol.* 2021. V. 101. Article number 108200.
20. *Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al.* REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385. P. e81 (1–12).
21. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. P. 693–704.
22. *Tharmarajah E., Buazon A., Patel V. et al.* IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression // *Journal of Infection.* 2021. V. 82. P. 178–185.
23. *Lana S.-H., Wangh C.-K., Chang S.-P. et al.* Janus kinase inhibitors for hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021. Nov. 18. P. 1–7.
24. *Yu L.-M., Bafadhel M., Dorward J. et al.* PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet.* 2021. V. 398. P. 843–855.
25. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. V. 9. P. 1419–1426.
26. *Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L. et al.* Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. V. 9. P. 924–932.
27. *Mikolajewska A., Fischer A.-L., Piechotta V. et al.* Colchicine for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. V. 10 (10). CD015045.
28. Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial (ACT-COVID19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324463>
29. *Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al.* Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis // *eClinical Medicine.* 2020. V. 29. 100639.
30. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385. P. 777–789.
31. INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. The INSPIRATION Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2021. V. 325. P. 1620–1630.
32. *Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D. et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. The HEP-COVID Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. V. 181 (12). P. 1612–1620.
33. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385 (9). P. 790–802.
34. *Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H.* Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial // *BMJ.* 2021. V. 375. n2400.
35. *Lopes R.D., de Barros e Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet.* 2021. V. 397. P. 2253–2263.

36. *Connors J.M., Brooks M.M., Scirba F.C. et al.* Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2021. V. 326. P. 1703–1712.
37. *Ananworanich J., Mogg R., Dunne M.W. et al.* Randomized study of rivaroxaban vs. placebo on disease progression and symptoms resolution in high-risk adults with mild COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Sep. 15. ciab813.
38. *Ramacciotti E., Agati L.B., Calderaro D. et al.* Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet*. 2022. V. 399. P. 50–59.
39. *Martha J.W., Pranata R., Lim M.A. et al.* Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates // *Int. J. Infect. Dis.* 2021 V. 108. P. 6–12.
40. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. 2022. V. 399. P. 143–151.
41. *Berger J.S., Kornblith L.Z., Gong M.N. et al.* Effect of P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non–Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19. A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2022. V. 327 (3). P. 227–236.
42. *Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hern A.G. et al.* Sildenafil in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial // *Thromb. Haemost.* V. 2021. V. 121. P. 944–954.
43. *Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Reports*. 2021. V. 11. Article number 16144.
44. *Драпкина О.М., Карнов О.Э., Лукьянов М.М. и др.* Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтверждёнными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23. № 8. С. 6–13.
45. *Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А. и др.* Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20. № 8. С. 16–22.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ОПЫТ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ В БОРЬБЕ  
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© 2022 г. Е. В. Крюков<sup>a,\*</sup>, Д. В. Тришкин<sup>b,\*\*</sup>, В. В. Салухов<sup>a,\*\*\*</sup>, Е. В. Ивченко<sup>a,\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>b</sup>Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

\*E-mail: evgeniy.md@mail.ru

\*\*E-mail: vmeda-nio@mail.ru

\*\*\*E-mail: vlasaluk@yandex.ru

\*\*\*\*E-mail: 8333535@mail.ru

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 09.02.2022 г.

Принята к публикации 25.03.2022 г.

В статье приведены результаты работы медицинской службы Вооружённых Сил Российской Федерации по преодолению новой коронавирусной инфекции. Показана высокая эффективность выстроенной единой системы биологической безопасности и строгого ранжирования приоритетов противоэпидемических мероприятий. Продемонстрирован опыт организации выездных врачебно-сестринских бригад, а также временных военно-медицинских подразделений на территории России, а также зарубежных стран. Среди приоритетных научных результатов военных врачей особое место занимает изучение первой в мире вакцины от COVID-19 “Спутник V”, её иммуногенности, эффективности применения у ранее переболевших, ревакцинации, а также применения иммунной плазмы переболевших и привитых. На примерах организованных воинских коллективов и общей популяции изучены особенности формирования коллективного иммунитета. Военные медики первыми в стране показали эффективность применения гормональной терапии при лечении новой коронавирусной инфекции, изучили её эффекты. Ими проведены ультраструктурные исследования жизненного цикла вируса. Показано, что реализованная военной медициной система комплексных мер определила более низкую заболеваемость личного состава Министерства обороны Российской Федерации новой коронавирусной инфекцией и летальность среди военнослужащих.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, военная медицина, глюкокортикоидная терапия, иммунная плазма, вакцинация, ревакцинация, коллективный иммунитет.

DOI: 10.31857/S086958732207009X

По данным сайта СтопКоронавирус.РФ и нештатного НИИ проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [1, 2], в мире фиксируется всё возрастающее количество лиц, инфицированных SARS-CoV-2, при этом их число в соотношении с

населением страны составляет, например, в США около 14%, Бразилии — около 10%, России — не превышает 5%, а в Вооружённых Силах РФ этот показатель составляет около 1% и связан в первую очередь с прибытием молодого пополнения 2 раза в год.

КРЮКОВ Евгений Владимирович — академик РАН, начальник ВМА им. С.М. Кирова. ТРИШКИН Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, начальник Главного военно-медицинского управления МО РФ. САЛУХОВ Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, начальник 1-й кафедры и клиники им. академика Н.С. Молчанова ВМА им. С.М. Кирова. ИВЧЕНКО Евгений Викторович — доктор медицинских наук, заместитель начальника ВМА им. С.М. Кирова по научной работе.

От инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в мире умерло более 6 млн человек, в США — около 5% заболевших, в Бразилии — около 7%, в России — около 1%, а в Вооружённых Силах РФ — десятки доли процента. Достижение в ВС РФ таких низких показателей заболеваемости и смертности стало возможным благодаря определению в качестве приоритетных семи основных направлений деятельности, которые легли в основу единой



**Рис. 1.** Многофункциональный медицинский центр, построенный Министерством обороны в рамках борьбы с новой коронавирусной инфекцией

концепции биологической безопасности и организации медицинской помощи инфекционным больным в условиях массового их поступления:

- единая вертикаль управления медицинским обеспечением прикрепленных контингентов;
- стандартизированный подход к строительству многопрофильных медицинских центров;
- формирование мобильных подразделений медицинской службы постоянной готовности;
- осуществление санитарно-противоэпидемических мероприятий и вакцинация личного состава;
- содержание медицинской техники и имущества неприкосновенного запаса на медицинских складах в медицинских организациях;
- определение единого методического подхода к обучению врачей, регулярное обновление методических рекомендаций;
- проведение научной работы по изучению патогенеза инфекции, обоснованию диагностики, тактики лечения и профилактики заболеваний.

Грамотные организационные, медицинские, профилактические решения, а также научное обоснование тактики лечения инфекции с учётом формы, тяжести, периода заболевания и сопутствующей патологии сохранили жизни десяткам тысяч пациентов.

Во исполнение поручения Президента РФ в интересах Министерства обороны РФ военно-строительным комплексом в кратчайшие сроки в военных округах были возведены 32 многофункциональных медицинских центра (МФМЦ) об-

щей вместимостью 2945 койко-мест. Они оснащены самым современным высокотехнологичным оборудованием, позволяющим оказывать медицинскую помощь в необходимом объёме и на высоком технологическом уровне, с возможностью применения телемедицинских технологий для проведения консультаций с ведущими специалистами военных госпиталей в режиме реального времени. За время пандемии в МФМЦ пролечено более 36 тыс. пациентов с COVID-19.

С использованием технологических решений, разработанных и апробированных в Минобороны России, военно-строительным комплексом в интересах гражданского здравоохранения построено и введено в эксплуатацию 11 МФМЦ на 1120 койко-мест (рис. 1).

Решая задачи, определённые новым вызовом, Министерство обороны активно усиливало межгосударственное взаимодействие, предпринимало меры для укрепления военного сотрудничества с государствами-партнёрами в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. По обращениям глав иностранных государств и в соответствии с решением Верховного Главнокомандующего Вооружёнными Силами Российской Федерации В.В. Путина в кратчайшие сроки были сформированы сводные отряды для оказания практической помощи в очагах пандемии на территории Италии, Сербии, Киргизии, Казахстана, Абхазии, Южной Осетии, Нагорного Карабаха [3]. С начала пандемии свыше 2000 граждан иностранных государств получили медицинскую помощь со



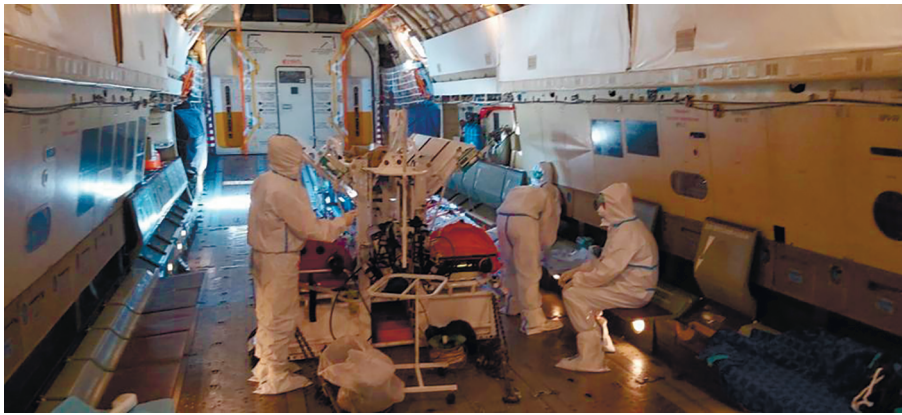


Рис. 2. Авиамедицинская эвакуация пациента с новой коронавирусной инфекцией

стороны мобильных подразделений Вооружённых Сил РФ.

Силами мобильных многопрофильных госпиталей Минобороны России медицинская помощь оказана более чем 2000 пациентам в республиках Дагестан, Хакасия и Тыва, Красноярском и Забайкальском краях. Кроме того, по обращению глав субъектов Российской Федерации врачебно-сестринские бригады Минобороны России направлялись в гражданские медицинские организации Москвы, Курганской области, Республики Коми и Республики Крым, Свердловской, Тульской и Иркутской областей. Всего в мобильных формированиях медицинской службы ВС РФ помощь получили свыше 30 тыс. пациентов.

В соответствии с обращением губернатора Московской области на базе Военно-патриотического парка культуры и отдыха Вооружённых Сил РФ «Патриот» был развёрнут временный инфекционный центр на 1420 койко-мест для лечения больных COVID-19. За период его работы военными медиками суммарно пролечено свыше 15 тыс. пациентов. Работу центра обеспечивали более 3000 сотрудников Военно-медицинской академии.

Распространение новой коронавирусной инфекции в Вооружённых Силах РФ потребовало изменения тактики эвакуационных мероприятий. За период пандемии выполнено 59 самолётных вылетов, эвакуирован 91 тяжёлый пациент [4] (рис. 2).

Для обеспечения высокого уровня подготовки медицинских специалистов по вопросам диагностики, лечения и профилактики COVID-19 на базе Военно-медицинской академии, её филиала в Москве, а также на территориальных курсах было организовано обучение по девяти образовательным программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации. Его прошли 27 тыс. врачей и среднего медицинского персонала,

в том числе представляющие гражданскую систему здравоохранения Псковской области, Республики Дагестан и Тыва.

С целью международного обмена опытом неоднократно использовался формат международных телемостов, проводилось телеконсультирование сложных случаев в удалённых регионах. Впервые в новейшей истории в режиме видеоконференц-связи проведено командно-штабное учение медицинских специалистов Совета министров обороны государств-участников АСЕАН (ассоциация государств Юго-Восточной Азии). В рамках IX Московской конференции по международной безопасности в июне 2021 г. состоялось пленарное заседание «Роль военных ведомств в борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» с участием министров обороны стран-участниц. Модерация была поручена медицинской службе Вооружённых сил России как наиболее преуспевшей в этом направлении [5].

В ВМА им. С.М. Кирова и центральных госпиталей ведётся обширная научная работа по изучению SARS-CoV-2, вопросам оптимизации диагностики, лечения и профилактики. Проведена оценка факторов риска предрасположенности к заболеванию COVID-19, и результаты этого исследования внедрены в практику [6]. Впервые на основании лабораторных маркеров определены основные критерии эффективности лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией [7]. Исследованы вентиляционная и газообменная функции лёгких у больных, перенёвших новую коронавирусную инфекцию [8]. Разработаны высокоэффективные методики реабилитации пациентов непосредственно в красной зоне, в том числе активизации больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также комплексная система реабилитации после перенесённой инфекции [9] (рис. 3). Впервые было принято решение о ревакцинации спустя 6 месяцев после первичной вакцинации, установлена удо-



Рис. 3. Реабилитация пациентки в красной зоне

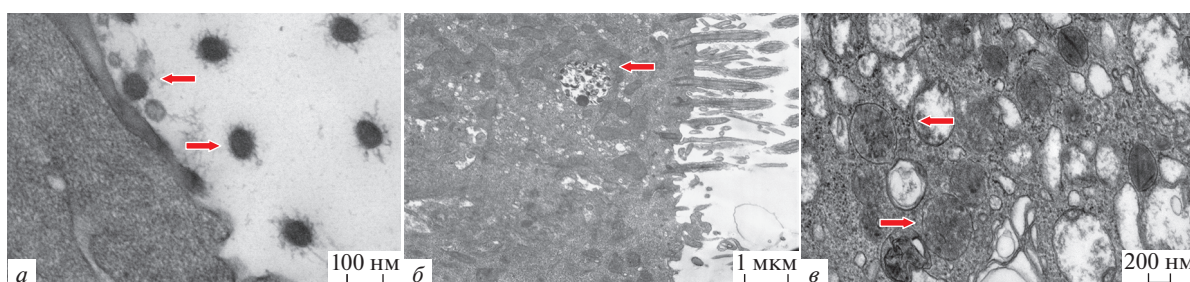


Рис. 4. Электронная микрофотография биоптатов слизистой оболочки носоглотки больного с инаппарантной формой SARS-CoV-2, увеличение  $\times 10000$

*a* — абсорбция вируса к апикальной поверхности эпителиальной клетки слизистой оболочки ротоглотки (показано стрелками); *б, в* — формирование гладких везикул, содержащих вирионы, находящиеся на различных стадиях самосборки (показаны стрелками); масштабный отрезок = 100 нм (*a*), 1 мкм (*б*), 200 нм (*в*)

влетворительная переносимость ревакцинации во всех группах обследуемых [10].

На основании зарубежного опыта и собственных данных проведена оценка факторов риска предрасположенности к новой коронавирусной инфекции, что позволило нам впервые разработать и внедрить отечественный алгоритм, реализованный в виде компьютерной программы для проведения скрининга многочисленных групп людей в ситуациях, когда решающее значение имеют быстрота и высокая степень (желательно 100%) охвата обследованием для оперативного принятия адекватного управленческого решения. Полученный в результате оценки по алгоритму суммарный балл может быть соотнесён с рекомендациями, касающимися объёма профилактических и противоэпидемических мероприятий [5]. Сложный многомерный статистический анализ позволил чётко разграничить переболевших военнослужащих на группы. Наибольший риск заболеть COVID-19 выявлен у молодых лиц мужского и женского пола в организованных коллективах.

При исследовании методом электронной микроскопии биоптатов слизистой оболочки носоглотки впервые выявлены изменения жизненного цикла вируса SARS-CoV-2 в зависимости от фазы инфекционного процесса и клинической формы заболевания. Так, при инаппарантной (бессимптомной) форме вирусные частицы в клетках не были выявлены. При ОРВИ вирус определялся в начальном периоде, периоде разгара и реконвалесценции (выздоровления). В случае вирусного поражения лёгких — только в начальном периоде, однако именно при этой форме заболевания визуализировалась наибольшая концентрация вирусных частиц SARS-CoV-2 в везикулах и в клетках в целом [11] (рис. 4).

Высокая степень иммунологической активности заболевания уже в его начале, при относительно быстром уменьшении роли непосредственно вирусного повреждения лёгких, служит аргументом в пользу применения противовоспалительных средств и прежде всего глюкокортикостероидов (ГКС). Впервые в мировой и российской практике разработаны и с успехом применены методы лечения среднетяжёлых и тяжёлых



форм COVID-19 с использованием пульс-терапии метилпреднизолоном, что позволило сформировать и подать в Роспатент патентное заявление. При тяжёлых формах болезни иммунологическая реакция организма приобретает избыточный, патологический характер и сама становится фактором повреждения. Накоплен большой опыт обрыва “цитокинового шторма” посредством применения ГКС в комбинации с антицитокиновыми препаратами [12].

Одними из первых учёные и клиницисты ведущих лечебных учреждений военно-медицинской службы МО РФ опубликовали работы по оценке роли биологических маркеров воспалительного ответа при ведении больных с COVID-19. Показано, что пациент с поражением лёгких нуждается в постоянном контроле как уровня С-реактивного белка, так и прокальцитонина. Выявлено, что эти лабораторные показатели характеризуют разные аспекты течения COVID-19: первый из них отражает активность системного процесса, улучшая объективную оценку противовоспалительной терапии, второй — демонстрирует наличие внутрибольничных бактериальных осложнений, требующих назначения антибактериальных препаратов. Сформулированные положения стали основой определения общей стратегии противовоспалительной терапии при лечении больных со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами заболевания. Важнейший результат этих исследований состоит в отказе от необходимости применения антибактериальных средств у пациентов с COVID-19 при любой тяжести инфекции в начале заболевания. Антибактериальные препараты назначаются только при выявлении строгих клинических и лабораторных маркеров присоединения бактериальной инфекции. Следует помнить, что нарушение этого постулата приводит к возрастанию рисков антибиотик-ассоциированных осложнений, присоединения грибковой флоры и формирования в дальнейшем антибиотик-резистентной микрофлоры [13].

Коррекция, замещение, протезирование функции дыхания у больных с COVID-19 — актуальный и сложный вопрос. Впервые опубликованы результаты исследования вентиляционной и газообменной функций лёгких у перенёсших новую коронавирусную инфекцию. Показано, что нарушение диффузионной способности лёгких оказывается наиболее частым функциональным нарушением внешнего дыхания после COVID-19, так как у 56% пациентов было выявлено снижение трансфер-фактора монооксида углерода (CO) [14]. Установлена обратная корреляционная зависимость между объёмом поражения лёгочной ткани и показателями жизненной ёмкости лёгких, форсированной жизненной ёмкости лёгких, объёма форсированного выдоха за 1 сек, общей ёмкости лёгких и трансфер-фактора CO. Напротив, у по-

давляющего числа больных (84,4%) вентиляционных нарушений не определялось. Это имеет крайне важное практическое значение для индивидуализации программ наблюдения и реабилитации, направленных именно на коррекцию нарушений газообменной функции лёгких [14].

Изучено и апробировано влияние ингаляции кислородно-гелиевой смеси и оксида азота на течение и результаты лечения поражения лёгочной ткани при COVID-19. Установлено, что ингаляция гелиоксом (70% гелия и 30% кислорода) приводила к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом —  $SpO_2$ , что способствовало сокращению сроков кислородотерапии и снижению летальности. Использование оксида азота в лечении дыхательной недостаточности позволяет отсрочить перевод пациента на инвазивную вентиляцию, а в случае подключения к аппарату ИВЛ — сократить степень агрессии вентиляции [15].

Разработаны методики реабилитации пациентов непосредственно в красной зоне, в том числе активизации больных в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. Опубликованы рекомендации по физическому восстановлению пациентов. Совместно с Национальной ассоциацией клинического питания и метаболизма разработаны и опубликованы методические рекомендации по нутритивной поддержке (клиническому питанию) пациентов с COVID-19 [9, 16].

В лечении больных с новой коронавирусной инфекцией впервые применены ингаляционные формы простациклинов, продемонстрировавших противовоспалительную активность, вазодилатацию, антиагрегантный эффект. Установлено, что при применении препарата илопрост снижалась концентрация провоспалительных цитокинов в крови и достоверно быстрее наступало клиническое улучшение состояния пациентов [17].

Впервые проведена оценка эффективности и безопасности иммунной плазмы, полученной от вакцинированных против COVID-19. Установлено, что средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов со средней степенью тяжести течения заболевания, получавших иммунную плазму вакцинированных доноров, снижалась на 6 койко-дней по сравнению с контрольной группой стандартной терапии без использования иммунной плазмы, а скорость элиминации вируса после трансфузии первой дозы иммунной плазмы увеличилась в 2 раза [18].

Установлены факторы риска тромботических осложнений у больных COVID-19, при этом статистически значимыми оказались ожирение, наличие варикозной и гипертонической болезни, а также гипергликемии [6]. Исследование распространённости и характера нарушений углеводного обмена у больных COVID-19 показало очень

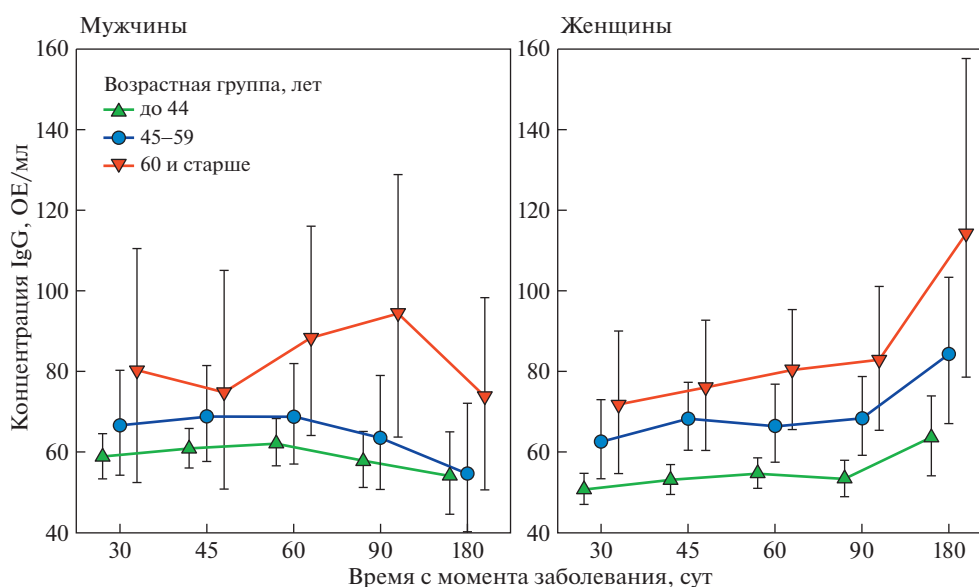


Рис. 5. Динамика уровня IgG к S-белку SARS-CoV-2 в течение 180 суток от момента заболевания

высокую встречаемость гипергликемии (67% случаев среди госпитализированных). Применение системных глюкокортикоидов в лечении COVID-19 приводило к формированию прежде всего стероид-индуцированной гипергликемии, преимущественно у пациентов пожилого возраста. Нормализация показателей углеводного обмена спустя полгода после окончания лечения наблюдалась у 93% пациентов, что в большинстве случаев свидетельствует о транзитном характере впервые выявленной гипергликемии у госпитализированных с COVID-19 [19].

Пациенты, перенёсшие заболевание в лёгкой или бессимптомной форме, характеризовались обязательным формированием постинфекционного гуморального иммунитета начиная с 30 суток, который сохранялся в течение как минимум 6 месяцев, при этом пожилой возраст ассоциировался с более выраженной продукцией IgG к S-белку SARS-CoV-2, достигая наиболее высоких значений в группе пожилых женщин в период с 45 и до 180 суток. Таким образом, в группе пациентов лёгкого и бессимптомного течения болезни старшая возрастная группа оказывается протективным фактором развития более выраженного иммунного ответа. Среднетяжёлое и тяжёлое течение болезни приводит к формированию более высокого уровня IgG к S-белку SARS-CoV-2, чем лёгкое и бессимптомное её течение. При этом высокий титр вируснейтрализующих антител сохраняется на протяжении 90 суток после COVID-19 с последующим постепенным снижением к 180 суткам с тенденцией более высокой сывороточной концентрации у пожилых пациентов, преимущественно у женщин. Уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG

у пациентов среднетяжёлого течения (КТ-2), получавших средние дозы глюкокортикоидов, был значительно выше (в 2 раза), чем у пациентов, не получавших ГКС, за период наблюдения с 14 по 90 суток. К завершению исследования на 180 суток эта разница нивелировалась [20] (рис. 5).

Впервые выявленное позитивное влияние ГКС на иммунный ответ позволяет интерпретировать их действие как бимодальное: супрессивное — в острой фазе воспаления по принципу “доза—эффект” и стимулирующее (с такой же “дозозависимостью”) — в отношении уровня IgG в раннем и отдалённом периоде после COVID-19. Такая разнонаправленность действия глюкокортикоидов в эволюционном смысле даёт преимущество в выживании. Это преимущество проявляется в виде управления выраженностью воспалительной реакции с одновременным последующим усилением защитного иммунитета от инфекции, создавшей непосредственную угрозу жизни организма [19].

В ВМА им. С.М. Кирова под руководством действительного члена Академии медицинских наук В.Д. Белякова в 1980 — первой половине 1990 гг. была разработана и обоснована научная парадигма эпидемического процесса — теория саморегуляции паразитарных систем. Положения теории в полной мере объясняют волнообразность течения эпидемического процесса COVID-19 с периодами подъёмов и спадов заболеваемости. В её основе лежит взаимодействие неоднородных по фенотипу и генотипическим признакам популяций людей и возбудителей, которое проявляется развитием бессимптомных или манифестных форм заболевания. При этом эпидемический

процесс имеет фазность течения в зависимости от изменений, происходящих в популяциях возбудителя (изменение биологических свойств в результате многократных пассажей через организмы людей и появление новых штаммов с модифицированными на генетическом уровне свойствами) и людей (формирование коллективного иммунитета за счёт переболевших и вакцинированных лиц). Снижение интенсивности эпидемического процесса происходит в результате появления и распространения резервационных штаммов возбудителя, не обладающих выраженной патогенностью, при высоком уровне коллективного иммунитета.

Эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции в воинских коллективах начал развиваться с весны 2020 г. и имел циклический характер. В Вооружённых Силах был разработан и впервые применён эффективный комплекс мер по борьбе с COVID-19, что позволило на первоначальном этапе развития эпидемии (апрель—сентябрь 2020 г.) стабилизировать эпидемиологическую ситуацию (довакцинный период). Интенсивный рост заболеваемости с октября 2020 г. был не только остановлен, но и снижен до сезонного порогового уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями благодаря почти 100% охвату военнослужащих вакцинацией препаратом Гам-КОВИД-Вак (поствакцинный период). После широкомасштабной вакцинации выявлялись преимущественно лёгкие и бессимптомные формы заболевания COVID-19. Постоянный мониторинг заболеваемости позволил спрогнозировать её подъём через 6 месяцев, что совпало с предполагаемым сроком снижения уровня коллективного иммунитета. Впервые проведённая через 6 месяцев ревакцинация военнослужащих позволила не допустить роста заболеваемости COVID-19 в Вооружённых Силах (период ревакцинации). Анализ результатов вакцинации и ревакцинации подтверждает их безопасность, высокую эпидемиологическую и иммунологическую эффективность. У вакцинированных не было выявлено ни одного случая поствакцинального осложнения. Впервые установлена хорошая переносимость и высокая иммуногенность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) после её применения у переболевших лиц.

В соответствии с решениями министра обороны РФ с 1 июля 2021 г. в военно-медицинских организациях Минобороны России организована плановая ревакцинация против новой коронавирусной инфекции. На начало 2022 г. её прошли более 550 тыс. человек, добровольно давших согласие на её проведение, вакцинировано — более 95% военнослужащих. Сформированный в воинских контингентах коллективный иммунитет характеризуется как достаточно напряжённый и составляет более 90%. За время пандемии совокуп-

но зарегистрирован 161 случай тяжёлого течения болезни [10, 21]. Таким образом, в Вооружённых Силах РФ созданы все предпосылки для того, чтобы новая коронавирусная инфекция приобрела черты сезонного ОРЗ.

По результатам выполненных исследований для обучения медицинского персонала лечебных учреждений МО РФ подготовлены и постоянно обновляются методические материалы по диагностике, лечению и профилактике COVID-19.

\* \* \*

Реализованная военной медициной система комплексных мер эффективна и определяет более низкую заболеваемость новой коронавирусной инфекцией и летальность среди личного состава МО РФ.

К числу наиболее значимых мероприятий следует отнести оперативное развёртывание новых многопрофильных медицинских центров, масштабное обучение медицинского персонала, эффективное осуществление санитарно-противоэпидемических мероприятий и приоритет максимально быстрой и всеохватывающей вакцинации личного состава.

Проведение научной работы по изучению патогенеза инфекции, оптимизации диагностики, тактики лечения и профилактики заболеваний позволяет нередко опережать национальные рекомендации и быстро интегрировать результаты в практическую деятельность лечебных учреждений МО РФ.

Накопленный опыт военной медицины убедительно доказывает важность оперативного внедрения оригинальных и современных медицинских решений для улучшения профилактики, диагностики и лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, не только среди военнослужащих, но и в гражданском здравоохранении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А.* Результаты работы Научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020—2021 гг. // Вестник Рос. Воен.-мед. акад. 2021. Т. 23. № 4. С. 93—104. <https://doi.org/10.17816/brmma83094>
2. *Загородников Г.Г., Улюкин И.М., Орлова Е.С. и др.* Обоснование задач регистра военнослужащих, инфицированных SARS-CoV-2 // Вестник Рос. Воен.-мед. акад. 2020. № 3 (71). С. 153—158.
3. *Аминев Р.М., Свистунов С.А., Шипицын К.С. и др.* Опыт работы медицинских групп по оказанию помощи Республике Сербия в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Воен.-мед. журн. 2021. Т. 342. № 6. С. 4—11.

4. Воробьёв В.С., Нагорнов В.В., Крюков Е.В. и др. Санитарно-авиационная эвакуация пациента с COVID-19 на искусственной вентиляции лёгких в транспортировочном изолирующем боксе // Медицина катастроф. 2020. № 3. С. 65–68.
5. Овчинников Д.В. Научные исследования военной медицины и подготовка научных кадров в её интересах (к 90-летию отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Военно-медицинской академии) // Известия Рос. Воен.-мед. акад. 2021. Т. 40. № 3. С. 5–12.
6. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Реутский И.А. и др. Дифференцированный подход к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий среди военнослужащих на основе шкалы оценки рисков заболевания COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10. № 2. С. 31–38.  
<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38>
7. Жданов К.В., Козлов К.В., Буланьков Ю.И. и др. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре // Вестник Рос. Воен.-мед. акад. 2020. № 2. С. 7–10.
8. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.
9. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Фролов Д.В. и др. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) в стационаре // Воен.-мед. журн. 2020. Т. 341. № 9. С. 13–19.
10. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М. и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник РАМН. 2021. Т. 76. № 6. С. 661–668.  
<https://doi.org/10.15690/vramn1583>
11. Крюков Е.В., Жданов К.В., Козлов К.В. и др. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 2. С. 5–13.  
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>
12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульстерапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22. № 2. С. 88–91.
13. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации // Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 11. С. 91–97.
14. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // Медицинский алфавит. 2020. № 25. С. 7–12.
15. Лахин Р.Е., Жданов А.Д., Щеголев А.В. и др. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси “Гели-Окс” для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021. Т. 10. № 3. С. 430–437.  
<https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437>
16. Фролов Д.В., Крюков Е.В., Светлицкая М.В. и др. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в военном стационаре с использованием телекоммуникационных технологий // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2020. Т. 19. № 4. С. 266–274.
17. Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного простациклина у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. № 3. С. 34–41.
18. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Чернов С.А. Использование антиковидной плазмы от здоровых привитых людей в лечении пациентов с тяжёлой коронавирусной инфекцией // Воен.-мед. журн. 2021. Т. 342. № 2. С. 66–68.
19. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В. и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции // Медицинский альянс. 2021. Т. 9. № 1. С. 43–51.
20. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Салухов В.В. и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенёвших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) лёгкого или бессимптомного течения // Вестник РАМН. 2021. Т. 76. № 4. С. 361–367.
21. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А. и др. Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины “Спутник V” при её применении у военнослужащих // Вестник Рос. Воен.-мед. акад. 2021. Т. 23. № 4. С. 147–152.  
<https://doi.org/10.17816/brmma80760>